

527,643

Rec'd PCT/PTO 14 MAR 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年3月25日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/024717 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 401/12, 401/14, 405/14, 409/14, A61K 31/4725, A61P 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 15/00, 15/02, 15/10, 19/10, 27/00, 27/06, 29/00, 31/04, 35/00, 35/04, 37/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011733

(22) 国際出願日: 2003年9月12日 (12.09.2003)

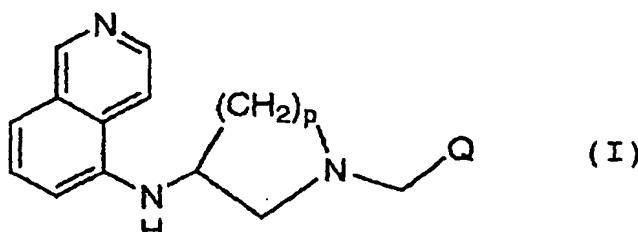
(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-267077 2002年9月12日 (12.09.2002) JP(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 麒麟  
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)  
[JP/JP]; 〒104-8288 東京都 中央区 新川二丁目 10番  
1号 Tokyo (JP).(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 岩窟 昌幸  
(IWAKUBO,Masayuki) [JP/JP]; 〒362-0806 埼玉県 北  
足立郡 伊奈町小室9561-4 リヴェール101号  
室 Saitama (JP). 岡田 雄治 (OKADA,Yuji) [JP/JP]; 〒  
370-1295 群馬県 高崎市 宮原町3番地 麒麟麦酒株式  
会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP).(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒  
100-0005 東京都 千代田区 丸の内三丁目 2番 3号 富  
士ビル 323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ISOQUINOLINE DERIVATIVES HAVING KINASE INHIBITORY ACTIVITY AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: キナーゼ阻害活性を有するイソキノリン誘導体およびそれを含む医薬



(57) Abstract: It is intended to provide a compound which is useful in treating a disease mediated by Rho kinase because of having an Rho kinase inhibitory effect. Namely, a compound of the following general formula (I), its pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof: (I) wherein Q represents phenyl, pyridyl, pyrrolyl, thiienyl or furyl optionally having one or two substituents selected from among halogens, alkyls, nitro and amino; and p is 2 or 3.

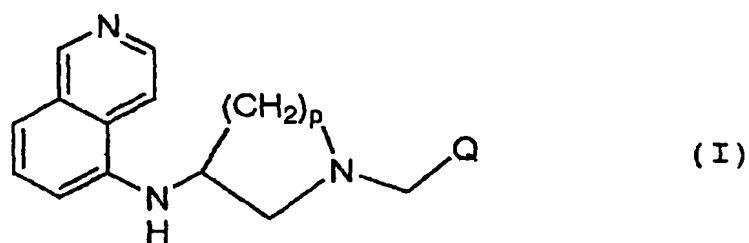
[統葉有]

WO 2004/024717 A1



## (57) 要約:

本発明はR h oキナーゼ阻害作用を有し、R h oキナーゼにより媒介される疾患の治療に有用な化合物の提供をその目的とする。本発明による化合物は、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



(Qはフェニル、ピリジル、ピロリル、チエニル、フリルを表し、これらの基は1または2個のハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノにより置換されていてもよく、pは2または3である。)

## 明細書

## キナーゼ阻害活性を有するイソキノリン誘導体およびそれを含む医薬

## 発明の背景

発明の分野

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有するイソキノリン誘導体に関し、更に詳細には、Rhoキナーゼが関与する疾患の治療に有用なイソキノリン誘導体に関する。

背景技術

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、平滑筋収縮、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化（アクチントレストファイバー形成）、細胞分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、血小板凝集、白血球の凝集、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の多彩な細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている。

平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、血管痙攣（例えば、心血管痙攣および脳血管痙攣）、喘息、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、勃起障害等の病態に深く関与しており、細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している。このようにRhoは様々な疾患に深く関与している。

ところでRhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼとしては、ROCK（あるいはROCK I）（特開平9-135683号公報、T. Ishizaki et al., EMBO J., Vol. 15, No. 8, pp1885-1893(1996)）やRhoキナーゼ（あるいはROCK II）（特開平10-113187号公報、T. Matsui et al., EMBO J., Vol. 15, No. 9, pp2208-2216(1996)）が報告されており、これらはアイソザイムであることが明らかとなっている（O. Nakagawa et al., FEBS Let

t., Vol. 392, No. 2, pp189-193 (1996)。

ROCK/Rhoキナーゼ阻害作用を有する化合物としては、トランヌー4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物(WO 90/05723号公報)、ベンゾアミド化合物(WO 95/28387号公報)、Y-27632(Uehata, M., Ishizaki, T. et al. : Nature, 389, pp990-994 (1997))、脳血管収縮抑制剤として市販されている塩酸ファスジル(HA-1077、旭化成)が挙げられる(Ono-Saito, N., Niki, I., Hidaka, H. : Pharmacol. Ther., pp123-131(1999))。また、WO 98/06433号公報はROCK/Rhoキナーゼ阻害剤を開示している。更に、WO 01/56988号公報にはキナーゼ阻害活性を有する窒素含有化合物が開示されている。

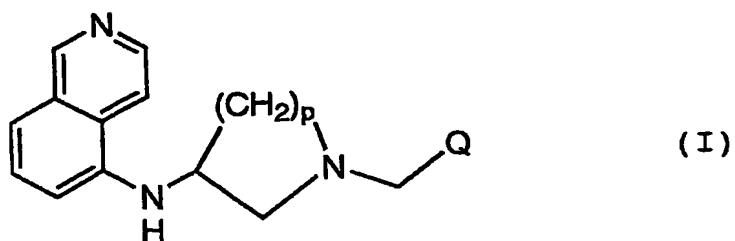
### 発明の概要

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に有用な化合物を提供することをその目的とする。

本発明はまた、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物の提供をその目的とする。

本発明者らは、ある種のイソキノリン誘導体が極めて優れたRhoキナーゼ阻害作用を有することを見いだした(薬理試験例1および3)。本発明者らはまた、このイソキノリン誘導体がRhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に極めて有効であることを確認した(薬理試験例2、4、および5)。

すなわち本発明による化合物は、式(I)の化合物並びにその薬学上許容される塩および溶媒和物である。



(上記式中、Qはフェニル基、ピリジル基、ピロリル基、チエニル基、およびフリル基から選択される環状基を表し、この環状基上の1または2個の水素原子は

ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、ニトロ基、およびアミノ基からなる群から選択される置換基により置換されていてもよく、pは2または3である。)

本発明による医薬組成物は、本発明による化合物を有効成分として含んでなるものである。

### 発明の具体的説明

#### 化合物

本明細書において「アルキル」とは、基が直鎖または分枝鎖のアルキルを意味する。C<sub>1-4</sub>アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチルが挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

Qは、好ましくは、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロ-2-ニトロフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-アミノ-4-クロロフェニル、1H-2-ピロリル、1H-3-ピロリル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、および3-フリルから選択される環状基を表し、特に好ましくは3-ニトロフェニルおよび3-アミノフェニルである。

式(I)の化合物の好ましい例としては、Qが3-ニトロフェニルまたは3-アミノフェニルを表し、pが2である化合物が挙げられる。

式(I)の化合物のより好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる。

- (1) N5-[1-(2-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、
- (2) N5-[1-(3-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、
- (3) N5-[1-(4-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリ

ル] -5-イソキノリルアミン、

(4) N5-[1-(4-フルオロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、

(5) N5-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、

(6) N5-[1-(2,6-ジクロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、

(7) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-メチルベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン、

(8) N5-[1-(4-イソプロピルベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、

(9) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2-ニトロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン、

(10) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(3-ニトロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン、

(11) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-ニトロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン、

(12) N5-[1-(4-クロロ-2-ニトロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、

(13) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2-ピリジルメチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン、

(14) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(3-ピリジルメチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン、

(15) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-ピリジルメチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン、

(16) N5-[1-(2-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、

(17) N5-[1-(3-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、

(18) N5- [1- (4-アミノベンジル) テトラヒドロー-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(19) N5- [1- (2-アミノ-4-クロロベンジル) テトラヒドロー-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(20) N5- [1- (2-クロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(21) N5- [1- (3-クロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(22) N5- [1- (4-クロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(23) N- (1-ベンジル-3-ピペリジル) -5-イソキノリルアミン、

(24) N5- [1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(25) N5- [1- (2, 6-ジクロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(26) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (4-メチルベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(27) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (4-イソプロピルベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(28) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (2-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(29) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (3-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(30) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (4-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(31) N5- [1- (4-クロロ-2-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(32) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (2-ピリジルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(33) N—(5—イソキノリニル)—N—[1—(3—ピリジルメチル)—3—ピペリジル]アミン、

(34) N—(5—イソキノリニル)—N—[1—(4—ピリジルメチル)—3—ピペリジル]アミン、

(35) N5—[1—(2—アミノベンジル)—3—ピペリジル]—5—イソキノリルアミン、

(36) N5—[1—(3—アミノベンジル)—3—ピペリジル]—5—イソキノリルアミン、

(37) N5—[1—(4—アミノベンジル)—3—ピペリジル]—5—イソキノリルアミン、

(38) N5—[1—(2—アミノ—4—クロロベンジル)—3—ピペリジル]—5—イソキノリルアミン、

(39) N—(5—イソキノリニル)—N—[1—(1H—2—ピロリルメチル)—3—ピペリジル]アミン、

(40) N—(5—イソキノリニル)—N—[1—(1H—3—ピロリルメチル)—3—ピペリジル]アミン、

(41) N—(5—イソキノリニル)—N—[1—(2—チエニルメチル)—3—ピペリジル]アミン、

(42) N—(5—イソキノリニル)—N—[1—(3—チエニルメチル)—3—ピペリジル]アミン、

(43) N—[1—(2—フリルメチル)—3—ピペリジル]—N—(5—イソキノリル)アミン、

(44) N—[1—(3—フリルメチル)—3—ピペリジル]—N—(5—イソキノリル)アミン、

(45) (3S)—N5—[1—(3—アミノベンジル)テトラヒドロ—1H—3—ピロリル]—5—イソキノリンアミン、および

(46) (3R)—N5—[1—(3—アミノベンジル)テトラヒドロ—1H—3—ピロリル]—5—イソキノリンアミン。

式(I)の化合物のうち特に好ましい化合物としては、(3S)—N5—[1

— (3-アミノベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] —5-イソキノリンアミンおよび (3R) —N5— [1— (3-アミノベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] —5-イソキノリンアミン並びにそれらの混合物が挙げられる。

式 (I) の化合物の薬学上許容されうる塩としては、酸付加塩が挙げられる。酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、グエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸との塩、リジン等のアミノ酸との塩、が挙げられる。これら酸付加塩は、常法に従って、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に変換できる。さらに、4級アンモニウム塩や、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属塩とすることもできる。

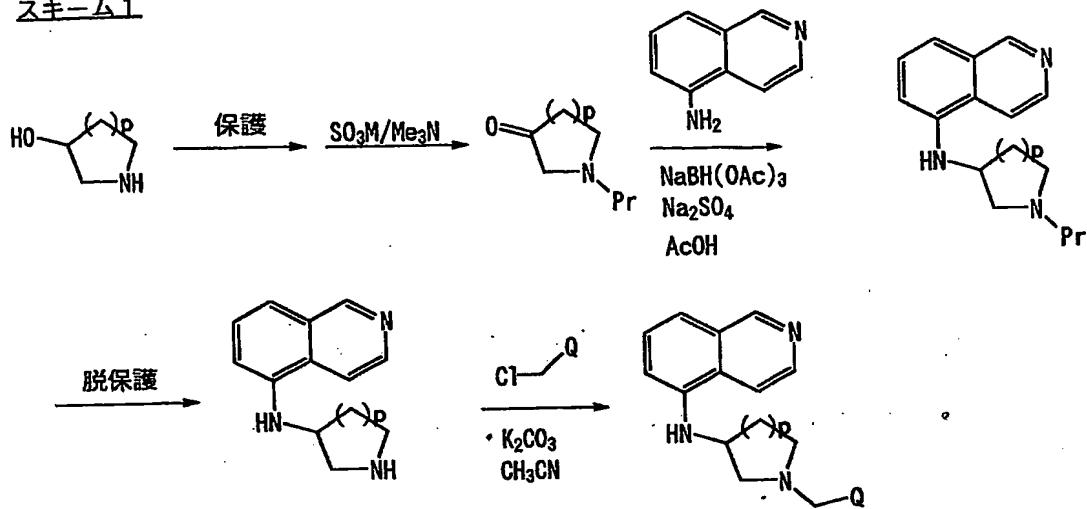
式 (I) の化合物の薬学上許容されうる溶媒和物としては水和物が挙げられる。

式 (I) の化合物には光学異性体、そのラセミ体またはシストランス異性体が存在しうるが、本発明による化合物はこれらすべてを包含する。これら異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

#### 化合物の製造

本発明による化合物は下記スキームに従って製造できる。

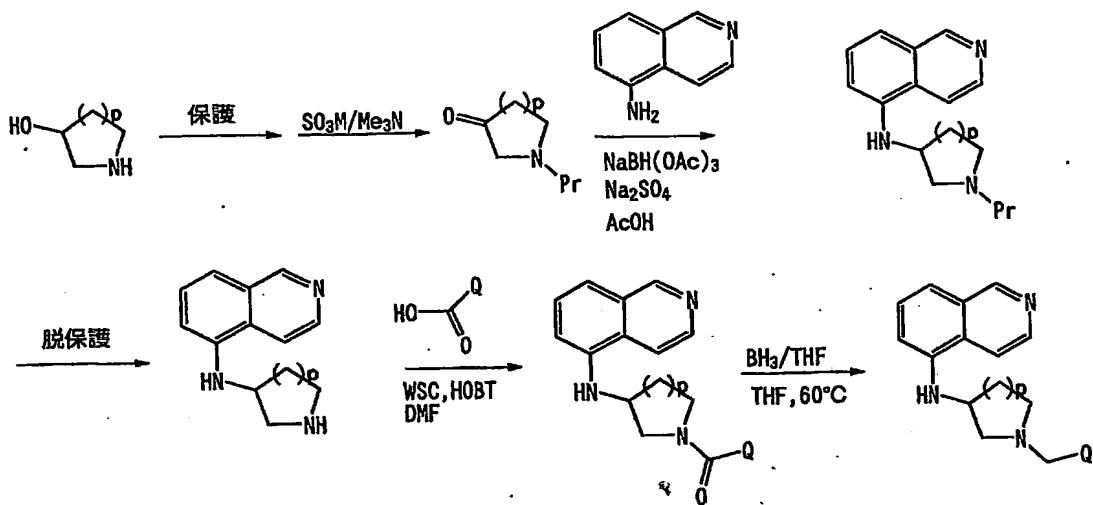
## スキーム1



(上記スキーム中、Prは保護基を表し、Qおよびpは式(I)で定義された内容と同義である。)

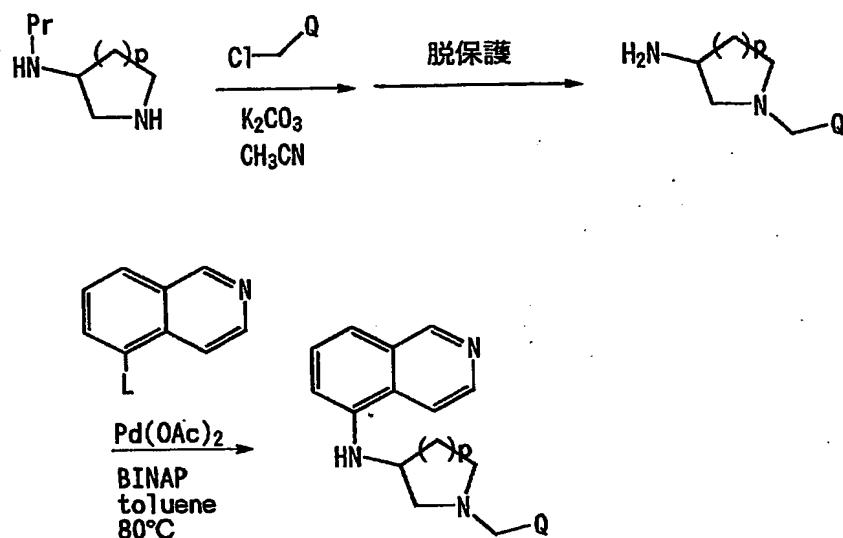
Qがフェニル基の化合物は、(R)-(-)-3-ピロリジノール(p=1)か3-ヒドロキシピペリジン(p=2)の2級アミンを適当な官能基で保護(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル基)した後、室温でDMSO中、三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体で酸化し、さらに5-アミノイソキノリンと酢酸中、無水硫酸ナトリウム存在下縮合、さらに三酢酸水素化ナトリウムで還元することにより中間体を得、脱保護(例えば、トリフルオロ酢酸)した後に、アルキルクロライドQ-CH<sub>2</sub>-Clと塩基(例えば、炭酸カリウム)存在下、反応させることにより製造できる。

## スキーム2



(上記スキーム中、Prは保護基を表し、Qおよびpは式(I)で定義された内容と同義である。)

Qがピロリル基、チエニル基およびフリル基の化合物は、(R) - (-) - 3-アミノ-1-ヒドロキシピペリジン ( $p = 1$ ) か3-ヒドロキシピペリジン ( $p = 2$ ) の2級アミンを適当な官能基で保護 (例えば、tert-ブチルオキシカルボニル基) した後、室温でDMSO中、三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体で酸化し、さらに5-アミノイソキノリンと酢酸中、無水硫酸ナトリウム存在下縮合、さらに三酢酸水素化ナトリウムで還元することにより中間体を得、脱保護 (例えば、トリフルオロ酢酸) した後に、カルボン酸  $\text{Q}-\text{COOH}$  と  $\text{N}-[\text{3-}(\text{ジエチルアミノ})\text{プロピル}]-\text{N}'-\text{エチルカルボジイミド} \text{HCl} \text{塩} \text{および} 1-\text{ヒドロキシベンゾトリアゾール} \text{を用いて縮合させ、引き続きボラン} \cdot \text{テチラヒドロフラン} \text{錯体} \text{で還元することにより製造できる。}$

スキーム3

(上記スキーム中、Prは保護基を表し、Lは脱離基を表し、Qおよびpは式(I)で定義された内容と同義である。)

さらにこれらの化合物は、適当な保護基で1級アミンが保護された3-アミノピロリジン(p=1)か3-アミノピペリジン(p=2)の2級アミン(例えば、(3R)-(+)-3-(tert-ブトキシアミノ)ピロリジン)をアルキルクロライドQ-CH<sub>2</sub>-Clと塩基(例えば、炭酸カリウム)存在下反応させ、脱保護(例えば、トリフルオロ酢酸)した後に、脱離基Xを有するイソキノリン(例えば、Xがトリフレートの場合は、5-ヒドロキシイソキノリンを無水トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより得ることができる)とトルエン中、炭酸セシウム存在下、80°Cで触媒量の酢酸パラジウムとBINAPを加えることにより製造できる。

また、本発明による化合物はWO01/56988号公報に記載の方法に従つて製造することもできる。

化合物の用途/医薬組成物

本発明による化合物はRh<sub>0</sub>キナーゼ阻害活性を有する(薬理試験例1および3参照)。従って、式(I)の化合物はRh<sub>0</sub>キナーゼにより媒介される疾患の

治療に用いることができる。Rhoキナーゼにより媒介される疾患としては、高血圧症、喘息（例えば、気管支喘息）、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症が挙げられる。

本発明によれば、治療上の有効量の本発明による化合物を薬学上許容される担体とともにヒトを含む哺乳類に授与することを含んでなる、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治疗方法が提供される。

本発明によればまた、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療用薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

#### <高血圧症、喘息等>

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、平滑筋収縮において機能していることが明らかにされている（K. Kimura et al., Science, Vol. 273, No. 5272, pp245-248(1996); Kureishi et al., J. Biol. Chem., Vol. 272, No. 19, pp12257-60(1997)）。平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、脳血管攣縮、喘息、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、勃起障害、頻尿等の病態に深く関与している（例えば、高血圧：AP. Samlyo et al., Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., Vol. 134, pp209-34(1999)、狭心症：Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol. 43, No. 4, pp1029-39(1999); Satoh, H., & Kawahara, K.: Jpn. J. Pharmacol., 79 (suppl) : 211P, 1999、脳血管攣縮：佐藤元彦、貝淵弘三、：第57回日本脳外科学会総会抄録集：153, 1998; N. Ono et al., Pharmacol. Ther., Vol. 82, No. 2-3, pp123-31(1991); Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol. 43, No. 4, pp1029-39(1999)、勃起障害：Andersson, K. E. & Stief, C. G. & World J. Vrol. 15, 14-20(1997)）。

高血圧症に関しては、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤は、自然発症性高血圧ラット（SHR）、二腎性高血圧ラット、および食塩Deoxycorticosterone acetateラット（DOCAラット）において降圧作用を有する（Uehata, M., Ishizaki, T. et

al. : *Nature*, 389 : 990-994, 1997)。

また、喘息に関しては、R O C K / R h o キナーゼ阻害剤は、摘出気管支や気管支喘息モデル動物において、気管支拡張作用および抗喘息作用を有する (WO 93/05021, WO 95/28387)。また、R h o キナーゼ阻害剤は、気管支喘息モデルにおいて、アセチルコリン吸入による気管支抵抗上昇を用量依存的に抑制し、*in vitro*においてヒト末梢血好酸球におけるPAFによるchemotaxisを濃度依存的に抑制する (飯塚邦彦 : アレルギー, 47 : 943, 1998, 飯塚邦彦、吉井明弘 : 日本呼吸器学雑誌, 37 : 196, 1999)。また、R h o キナーゼは白血球の遊走にも関与している。

緑内症に関しては、R O C K / R h o キナーゼ阻害剤は、カルバコールによつて誘発されるウサギやウシのトラベキュラーメッシュワークおよびウサギやヒトの毛様体筋収縮に関与し (M. Honjo et al., *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2001;42:137-144, T. Hukigami et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 2001 Oct 26;288(2):296-300)、ウサギの眼圧を低下させることが知られている (WO 00/09162, M. Waki et al., *Current Eye Research* 2001, Vol. 22, No. 6, pp. 470-474)。

勃起障害に関しては、R O C K / R h o キナーゼ阻害剤は、*in vitro*においてラット陰茎海綿体の弛緩作用を有し、*in vitro*においてラット陰茎海綿体圧の上昇作用を有する (Kanchan Chitaley et al., *Nature Medicine*, Vol. 7, No. 1, 119-122 (2001))。

実際、本発明による化合物は白血球遊走阻害作用および血圧低下作用を有する (薬理試験例 2 および 5 参照)。

従つて、本発明による化合物は高血圧症、喘息 (例えば、気管支喘息)、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、勃起障害および頻尿等の治療に用いることができる。

#### ＜癌、癌転移等＞

R h o は種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたR h o はR O C K / R h o キナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化 (アクチンストレストファイバー形成)、細胞

分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の細胞現象の分子スイッチとして機能している（P. Keely et al., Trends Cell Biol. Vol. 8, No. 3, pp101-6 (1998); K. Itoh et al., Nat. Med., Vol. 5, No. 2, pp221-5 (1999)）。

細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している（実験医学Vol. 17, No. 7 (1999)）。

特に、細胞の悪性化と癌の転移・浸潤に関しては、Rhoは細胞の形態制御に加えて増殖、特に細胞周期のG1期からS期進行に関与している（Yamamoto, M., Marui, N., Oncogene, 8 : 1449-1455, 1993）。また、Dblなどの癌遺伝子がRhoファミリーのGDP-GTP交換因子であることが発見された（Hart, M. J., Eva, A., Nature, 354 : 311-314, 1991）。また、Rasの情報伝達の下流でRacやRhoが活性化されることが明らかとなった（Ridley, A. J. & Hall, A. : Cell, 70 : 401-410, 1992）。また、RacやRhoがRasの下流にあってRasによる細胞の悪性化に関与している可能性が報告されている（Qui, R. G., Chen, J., et al, : Nature, 374 : 457-459, 1995., Qui, R. G., Chen, J., et al, : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92 : 11781-11785, 1995., Khosravi-Far, R., Solski, P. A., : Mol. Cell. Biol., 15 : 6443-6453, 1995）。また、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤（Y-27632）によりRhoからROCKへの経路が悪性化に関与していることが証明された（Sahai, E., Ishizaki, T., : Curr. Biol., 9 : 136-145, 1999）。

また癌浸潤における細胞運動においては、白血球同様、運動装置であるアクトミオシン系とそれを制御する細胞内シグナル伝達系により調整されており、Rhoファミリータンパク質は細胞骨格タンパク質を調節し、細胞の形態変化、接着、運動、分裂、転写調節等の多彩な細胞機能を制御していることが種々の細胞系で報告されている（K. Itoh et al., Nat. Med., Vol. 5, No. 2, pp221-5 (1999); P. Keely et al., Trends Cell Biol. Vol. 8, No. 3, pp101-6 (1998)）。

更に、Rhoの下流のROCKがアクトミオシン系の活性化を介して浸潤運動を制御していることも報告されている（Yoshioka, K., Matsumura, F., : J. Bio

1. Chem., 273 : 5146-5154, 1998)。R O C K / R h o キナーゼ阻害剤 (Y-27632) により R h o から R O C K への経路を制御することでこれらの浸潤運動が抑制されることが示されている (Itoh, K., Yoshioka, K., : Nature Med., 5 : 221-225, 1999)。

従って、本発明による化合物は癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、および細菌の感染の治療に用いることができる。

#### <腎疾患>

R h o G D I ノックアウトマウスにおいて腎臓障害が認められた (Oncogene, 1999;18(39):5373-80)。

また前記のように、R h o は種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたR h o はR O C K / R h o キナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、細胞接着や白血球の遊走に関与している。細胞接着や白血球の遊走は炎症、特に腎炎、に関与している (藤本修, 貝淵弘三, 日本国内科学会雑誌, 1999;88(1):148-54)。

更に、R h o はH G F、酸化L D L、血小板、あるいはN a - H 交換を介して腎炎に関与している (Mol. Cell. Biol. 1995;15(2):1110-22; J. Biol. Chem. 1999;274(43):30361-4; J. Biol. Chem., 1999;274(40):28293-300; EMBO J., 1998;17(16):4712-22)。

実際、本発明による化合物は蛋白尿改善作用を有する (薬理試験例4参照)。

従って、本発明による化合物は、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、およびI g A腎症の治療に用いることができる。

#### <炎症、血栓の形成と関連する疾患等>

R h o は種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたR h o はR h o キナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、血小板凝集、白血球の凝集や白血球の遊走等の細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている (K. Naka et al., Blood, Vol. 90, No. 10, pp3736-42(1997))。血小板凝集、白血球の凝集、白血球の遊走は血栓、炎症、線維化等に深く関与している。

実際、本発明による化合物は白血球遊走阻害活性を有する（薬理試験例2参照）。

従って、本発明による化合物は、炎症、喘息、血栓形成に関連する疾患（例えば、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、血栓閉塞症、汎発性血管凝固症候群）、リウマチ、および線維症の治療に用いることができる。

本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方できる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、丸剤、トローチ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤（液剤、懸濁剤等）、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤（例えば、テープ剤）、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏等などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、溶解補助剤等を用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターク、ソルビット、結晶セルロースが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油がそれぞれ挙げられる。

固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール

ル、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠。腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができます。

半固体製剤とする場合は、動物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固体パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等を用いることができる。これら市販品の例としては、ウイテブゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）等が挙げられる。

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等を用いることができる。注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。

点眼剤とする場合は水生液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液を用いることができる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘調剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約2～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.1～100重量%、好ましくは、1～50重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば1～500mg程度であり、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

## 実 施 例

以下、本発明を以下の例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

中間体1：tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート

(R) ピロリジノール(東京化成、12.4g、100mmol)を3規定水酸化ナトリウム水溶液100mlに溶解し、そこへ0°Cでジ-tert-ブチルジカルボネート(東京化成、25.0g、120mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)を滴下した。pH試験紙でpH=11であることを確認した。室温で2時間攪拌した後に、濃縮してテトラヒドロフランを大方除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

上記の粗生成物とトリエチルアミン(20ml)を無水ジメチルスルホキシド(100ml)に溶解し、そこへ室温で、細かく碎いた三酸化硫黄/トリメチルアミン錯体(アルドリッヂ、28.0g、200mmol)を少しづつ加えた。室温で18時間攪拌した後に、水200mlを加え、反応を停止させた。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、粗生成物を充填し、クロロホルムのみで展開して、中間体(11.25g)を得た。

中間体(3.70g, 20mmol)と5-アミノイソキノリン(アルドリッヂ、2.48g, 17mmol)を酢酸100mlに溶解し、硫酸ナトリウム(14.2g, 100mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ三酢酸水素化ナトリウム(アルドリッヂ、4.44g, 20mmol)を少しづつ加え、室温で18時間攪拌した。減圧下濃縮して、大方の酢酸を除去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、反応混合物のpH=8に調整した。セライトろ過し、ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成

物を得た。

ヘキサンで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、塩化メチレンに溶解した粗生成物を充填し、最初はヘキサンのみ、つづいてヘキサン/クロロホルム(1:1)、最後にクロロホルムのみで展開して、 $R_f = 0.6$ のUV吸収を持つフラクションを集め、標題化合物(3.70 g, 12 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.46 (s, 9 H), 1.75-1.94 (m, 1 H), 2.02-2.10 (m, 1 H), 3.35-3.55 (m, 31 H), 3.75-3.86 (m, 1 H), 4.17-4.24 (m, 1 H), 4.705-4.90 (m, 1 H), 6.91 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.80-7.90 (m, 1 H), 8.42 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 314 (M<sup>+</sup>+1)

中間体2 : t e r t - プチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート

(R) - ピロリジノール(東京化成、12.4 g, 100 mmol)を3規定水酸化ナトリウム水溶液100 mlに溶解し、そこへ0°Cでジ・tert-ブチルジカーボネート(東京化成、25.0 g, 120 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50 ml)を滴下した。pH試験紙でpH=11であることを確認した。室温で2時間攪拌した後に、濃縮してテトラヒドロフランを大方除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

上記の粗生成物とトリエチルアミン(20 ml)を無水ジメチルスルホキシド(100 ml)に溶解し、そこへ室温で、細かく碎いた三酸化硫黄/トリメチルアミン錯体(アルドリッチ、28.0 g, 200 mmol)を少しづつ加えた。室温で18時間攪拌した後に、水200 mlを加え、反応を停止させた。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、粗生成物を

充填し、クロロホルムのみで展開して、中間体（15.6 g）を得た。

中間体（3.70 g, 20 mmol）と5-アミノイソキノリン（アルドリッヂ、2.48 g, 17 mmol）を酢酸100 mlに溶解し、硫酸ナトリウム（14.2 g, 100 mmol）を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ三酢酸水素化ナトリウム（アルドリッヂ、4.44 g, 20 mmol）を少しづつ加え、室温で18時間攪拌した。減圧下濃縮して、大方の酢酸を除去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、反応混合物のpH=8に調整した。セライトろ過し、ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

ヘキサンで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、塩化メチレンに溶解した粗生成物を充填し、最初はヘキサンのみ、つづいてヘキサン/クロロホルム（1:1）、最後にクロロホルムのみで展開して、R<sub>f</sub> = 0.6のUV吸収を持つフラクションを集め、標題化合物（3.720 g, 12 mmol）を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.44 (s, 9H), 1.48-1.68 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 1H), 3.10-3.32 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 328 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例1：N5-[1-(2-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート（中間体1）（62 mg, 0.20 mmol）をクロロホルム1 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1 mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69 mg, 0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1 mlに溶解させた。そこへ室温で2-クロロベンジルク

ロリド (40 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  の UV 吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (28 mg、0.083 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.98–2.10 (m, 1 H), 2.40–2.52 (m, 1 H), 2.70–2.90 (m, 1 H), 3.00–3.86 (m, 3 H), 4.00–4.15 (m, 2 H), 4.25–4.35 (m, 1 H), 6.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.20–7.28 (m, 3 H), 7.32–7.38 (m, 2 H), 7.63–7.83 (m, 2 H), 8.44 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 339 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 2 : N 5 – [1 – (3 – クロロベンジル) テトラヒドロ – 1H – 3 – ピロリル] – 5 – イソキノリルアミン

tert – プチル 3 – (5 – イソキノリルアミノ) – 1 – ピロリジンカルボキシレート (中間体 1) (62 mg、0.20 mmol) をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、69 mg、0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 mL に溶解させた。そこへ室温で 3 – クロロベンジルクロリド (40 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール

(10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物(14 mg、0.042 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 2.00-2.10 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.00-3.45 (m, 3H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.25-4.36 (m, 1H), 6.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.75-7.85 (m, 1H), 8.48 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 339 (M<sup>+</sup>+1)

実施例3: N5-[1-(4-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート(中間体1) (6.2 mg、0.20 mmol)をクロロホルム1mLに溶解し、トリフルオロ酢酸1mLを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、6.9 mg、0.50 mmol)を加えて、アセトニトリル1mLに溶解させた。そこへ室温で4-クロロベンジルクロリド(4.0 mg、0.25 mmol)のアセトニトリル溶液1mLを室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2mLを加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1)溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホル

ム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（1.1 mg、0.03 mmol）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 2.00-2.10 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.60-2.90 (m, 1H), 3.00-3.40 (m, 3H), 3.85-4.00 (m, 2H), 4.28-4.50 (m, 1H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.80-8.00 (m, 1H), 8.48 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 339. (M<sup>+</sup>+1)

実施例4：N5-[1-(4-フルオロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート（中間体1）（62 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1mLに溶解し、トリフルオロ酢酸1mLを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1mLに溶解させた。そこへ室温で4-フルオロベンジルクロリド（39 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液1mLを室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2mLを加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（1.7 mg、0.053 mmol）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.80-2.10 (m, 1H),

2. 40-2. 53 (m, 1H), 2. 57-2. 75 (m, 1H), 2. 90-3. 25 (m, 3H), 3. 75-3. 88 (m, 2H), 4. 21-4. 31 (m, 1H), 6. 64 (d,  $J=7. 6\text{ Hz}$ , 1H), 7. 03 (t,  $J=8. 5\text{ Hz}$ , 2H), 7. 30 (d,  $J=8. 0\text{ Hz}$ , 1H), 7. 35-7. 43 (m, 3H), 7. 65-7. 78 (m, 1H), 8. 47 (d,  $J=6. 1\text{ Hz}$ , 1H), 9. 12 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 322 ( $M^++1$ )

実施例5 : N5-[1-(2, 6-ジフルオロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート (中間体1) (62 mg, 0. 20 mmol) をクロロホルム 1m1 に溶解し、トリフルオロ酢酸 1m1 を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、69 mg, 0. 50 mmol) を加えてアセトニトリルに溶解させた。そこへ室温で2, 6-ジフルオロベンジルクロリド (40 mg, 0. 25 mmol) のアセトニトリル溶液 1m1 を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水 2m1 を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、 $R_f = 0. 5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (34 mg, 0. 10 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1. 78-1. 90 (m, 1H), 2. 35-2. 45 (m, 1H), 2. 52-2. 65 (m, 1H), 2. 88-3. 00 (m, 3H), 3. 90 (s, 2H), 4. 11-4. 20 (m, 1H), 4. 75-4. 85 (m, 1H), 6. 66 (d,  $J=7. 6\text{ Hz}$ , 1

H) , 6. 85-6. 95 (m, 3H) , 7. 29 (d, J=8. 3 Hz, 1 H) , 7. 41 (t, J=7. 9 Hz, 1 H) , 7. 58 (d, J=6. 1 Hz, 1 H) , 8. 44 (d, J=6. 1 Hz, 1 H) , 9. 13 (s, 1 H) .

質量分析値 (E S I-MS, m/z) : 340 (M<sup>+</sup>+1)

実施例6 : N 5 - [1 - (2, 6-ジクロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン

*t* <sub>er</sub> *t* -ブチル 3 - (5 -イソキノリルアミノ) -1 -ピロリジンカルボキシレート (中間体1) (6.2 mg, 0. 20 mmol) をクロロホルム 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0. 50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 ml に溶解させた。そこへ室温で2, 6-ジクロロベンジルクロリド (4.9 mg, 0. 25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 ml を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水 2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1) 、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0. 5 のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (2.2 mg, 0. 059 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1. 83-1. 95 (m, 1 H) , 2. 33-2. 43 (m, 1 H) , 2. 65-2. 75 (m, 1 H) , 2. 95-3. 15 (m, 3 H) , 4. 09 (s, 2 H) , 4. 13-4. 24 (m, 1 H) , 4. 90-5. 05 (m, 1 H) , 6. 67 (d, J=7. 6 Hz, 1 H) , 7. 17 (dd, J=7. 8 Hz, 8. 3 Hz, 1 H) , 7. 28 (t, J=8. 3 Hz, 1 H) , 7. 33 (d, J=8. 0 Hz, 1 H) , 7. 41 (t, J=7. 9 Hz, 1 H) , 7. 61 (d, J=5. 9 Hz, 1 H) , 8.

4.5 (d,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , 1H), 9.11 (s, 1H).

質量分析値 (E S I -MS,  $m/z$ ) : 373 ( $M^+ + 1$ )

実施例7: N - (5-イソキノリル) - N - [1 - (4-メチルベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン

*t* <sub>er</sub> *t* - プチル 3 - (5-イソキノリルアミノ) - 1 - ピロリジンカルボキシレート (中間体1) (6.2 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 ml に溶解させた。そこへ室温で 4-メチルベンジルクロリド (4.0 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 ml を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム / メタノール (10 : 1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム / メタノール (20 : 1)、最後にクロロホルム / メタノール (10 : 1) で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (1.6 mg, 0.050 mmol) を得た。

質量分析値 (E S I -MS,  $m/z$ ) : 318 ( $M^+ + 1$ )

実施例8: N5 - [1 - (4-イソプロピルベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] - 5-イソキノリルアミン

*t* <sub>er</sub> *t* - プチル 3 - (5-イソキノリルアミノ) - 1 - ピロリジンカルボキシレート (中間体1) 6.2 mg, 0.20 mmol をクロロホルム 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 ml に溶解させた。そこへ室温で 4-イソプロピルベンジルクロリド (4.2 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 ml を室温

で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1)溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物(1.4mg、0.041mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1.22 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 2.83-3.05 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 6.64 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 8.47 (d, J=6.1Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 346 (M<sup>+</sup>+1)

実施例9: N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2-ニトロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート(中間体1) (6.2mg、0.20mmol)をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、6.9mg、0.50mmol)を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で2-ニトロベンジルクロリド(4.3mg、0.25mmol)のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナ

トリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（27 mg、0.076 mmol）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）：349 ( $M^+ + 1$ )。

実施例10：N-（5-イソキノリル）-N-〔1-（3-ニトロベンジル）テトラヒドロ-1H-3-ピロリル〕アミン

*tert*-ブチル 3-（5-イソキノリルアミノ）-1-ピロリジンカルボキシレート（中間体1）（62 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で3-ニトロベンジルクロリド（43 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（27 mg、0.076 mmol）を得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.78-1.90 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.85

—2. 96 (m, 2H), 3. 77 (s, 2H), 4. 14—4. 24 (m, 1H), 4. 55—4. 67 (m, 1H), 6. 69 (d, J=7. 6 Hz, 1H), 7. 31 (d, J=8. 3 Hz, 1H), 7. 41 (t, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 49 (d, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 58 (d, J=6. 1 Hz, 1H), 7. 69 (d, J=6. 7 Hz, 1H), 8. 11 (d, J=7. 3 Hz, 1H), 8. 23 (s, 1H), 8. 47 (d, J=6. 1 Hz, 1H), 9. 14 (s, 1H).

質量分析値 (E S I -MS, m/z) : 349 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 11 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-ニトロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート (中間体 1) (6.2 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 mL に溶解させた。そこへ室温で 4-ニトロベンジルクロリド (4.3 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10 : 1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20 : 1)、最後にクロロホルム/メタノール (10 : 1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0.5 のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (2.0 mg, 0.057 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1. 86—1. 94 (m, 1H), 2. 43—2. 54 (m, 1H), 2. 84—3. 06 (m, 3H), 3. 85 (s, 2H), 4. 20—4. 28 (m, 1H), 4. 76—4. 90 (m, 1

H) , 6. 66 (d, J = 7. 6 Hz, 1 H) , 7. 31 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H) , 7. 41 (t, J = 7. 9 Hz, 1 H) , 7. 41 (t, J = 7. 9 Hz, 1 H) , 7. 57 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H) , 7. 63 (d, J = 5. 8 Hz, 1 H) , 8. 18 (d, J = 8. 8 Hz, 2 H) , 8. 46 (d, J = 5. 8 Hz, 1 H) , 9. 13 (s, 1 H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 349 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 12 : N5 - [1 - (4 - クロロ - 2 - ニトロベンジル) テトラヒドロ - 1 H - 3 - ピロリル] - 5 - イソキノリルアミン

tert - プチル 3 - (5 - イソキノリルアミノ) - 1 - ピロリジンカルボキシレート (中間体 1) (6.2 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 ml に溶解させた。そこへ室温で 4 - クロロ - 2 - ニトロベンジルクロリド (5.2 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 ml を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム / メタノール (10 : 1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム / メタノール (20 : 1) 、最後にクロロホルム / メタノール (10 : 1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0.5 の UV 吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (3.7 mg, 0.106 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1. 80 - 1. 92 (m, 1 H) , 2. 30 - 2. 55 (m, 2 H) , 2. 70 - 2. 90 (m, 3 H) , 3. 99 (s, 2 H) , 4. 35 - 4. 43 (m, 1 H) , 4. 68 - 4. 78 (m, 1 H) , 6. 65 (d, J = 7. 6 Hz, 1 H) , 7. 30 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H) , 7. 41 (t, J = 7. 9 Hz, 1 H) , 7. 50 (dd, J = 2. 2

H<sub>z</sub>, 8.3 H<sub>z</sub>, 1 H), 7.55–7.69 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 6.1 H<sub>z</sub>, 1 H), 7.80 (d, J = 2.5 H<sub>z</sub>, 1 H), 8.49 (d, J = 6.1 H<sub>z</sub>, 1 H), 9.13 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 383 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 13 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2-ピリジルメチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート (中間体 1) (6.2 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 mL に溶解させた。そこへ室温で 2-クロロメチルピリジン (4.1 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム / メタノール (10 : 1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム / メタノール (20 : 1)、最後にクロロホルム / メタノール (10 : 1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0.5 の UV 吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (1.0 mg, 0.033 mmol) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 305 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 14 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(3-ピリジルメチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート (中間体 1) (6.2 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol) を加

えてアセトニトリル 1 m l に溶解させた。そこへ室温で 3-クロロメチルピリジン (4.1 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 m l を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 m l を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して  $R_f = 0.5$  の UV 吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (1.1 mg、0.033 mmol) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 305 ( $M^+ + 1$ )

実施例 15 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-ピリジルメチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート (中間体 1) (6.2 mg、0.20 mmol) をクロロホルム 1 m l に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 m l を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg、0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 m l に溶解させた。そこへ室温で 4-クロロメチルピリジン (4.1 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 m l を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 m l を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で

展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (1.1 mg、0.033 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.90-2.00 (m, 1H), 2.40-2.67 (m, 2H), 2.88-3.25 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.82-4.98 (m, 1H), 6.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.54-8.60 (m, 1H), 9.13 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 305 (M<sup>+</sup>+1)

実施例16 : N5-[1-(2-アミノベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート (中間体1) (6.2 mg、0.20 mmol) をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg、0.50 mmol) を加えてアセトニトリル 1 mL に溶解させた。そこへ室温で2-ニトロベンジルクロリド (4.3 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を1規定塩酸 3 mL に80°Cで溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物 (関東化学、11.3 mg、0.50 mmol) を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌

した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニウム溶液(1m1)を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール(10:1)で展開するアルミナ(alumina oxide 90 neutral)カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(20mg、0.063mmol)を得た。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 319 (M<sup>+</sup>+1)

実施例17: N5-[1-(3-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート(中間体1)(62mg、0.20mmol)をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、69mg、0.50mmol)を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で3-ニトロベンジルクロリド(43mg、0.25mmol)のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1)溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、R<sub>f</sub> = 0.5のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を1規定塩酸3m1に80°Cで溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物(関東化学、113mg、0.50mmol)を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニウム溶液(1m1)を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、

水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール(10:1)で展開するアルミナ(alumina oxide 90 neutral)カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(17mg、0.053mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1. 80-1. 94 (m, 1H), 2. 38-2. 48 (m, 1H), 2. 52-2. 62 (m, 1H), 2. 75-2. 86 (m, 1H), 2. 87-3. 02 (m, 1H), 3. 64 (s, 2H), 4. 14-4. 24 (m, 1H), 4. 75-4. 90 (m, 1H), 6. 58 (d, J=7. 6Hz, 1H), 6. 66 (d, J=7. 6Hz, 1H), 6. 70-6. 75 (m, 2H), 7. 09 (t, J=8. 1Hz, 1H), 7. 29 (d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 41 (t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 59-7. 66 (m, 1H), 8. 46 (d, J=6. 1Hz, 1H), 9. 13 (s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 319 (M<sup>+</sup>+1)

実施例18 : N5-[1-(4-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート(中間体1) (62mg、0.20mmol)をクロロホルム1mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、69mg、0.50mmol)を加えて、アセトニトリル1mlに溶解させた。そこへ室温で4-ニトロベンジルクロリド(43mg、0.25mmol)のアセトニトリル溶液1mlを室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2mlを加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1)溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルム

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルム

ムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を1規定塩酸3m1に80℃で溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物（関東化学、113mg、0.50mmol）を少しづつ加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、そこへ30%アンモニウム溶液（1m1）を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製製物を得た。さらにクロロホルム／メタノール（10：1）で展開するアルミナ（alumina oxide 90 neutral）カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物（12mg、0.037mmol）を得た。

質量分析値（ESI-MS, m/z）：319 ( $M^+ + 1$ )

実施例19：N5-[1-(2-アミノ-4-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート（中間体1）（62mg、0.20mmol）をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69mg、0.50mmol）を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で4-クロロ-2-ニトロベンジルクロリド（50mg、0.25mmol）のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で

展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を1規定塩酸3m1に80°Cで溶解し、そこへニ塩化スズ・水和物（関東化学、113mg、0.50mmol）を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニウム溶液（1m1）を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール（10:1）で展開するアルミナ（alumina oxide 90° neutral）カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物（24mg、0.068mmol）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）: 354 ( $M^+ + 1$ )

実施例20: N5-[1-(2-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（66mg、0.20mmol）をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69mg、0.50mmol）を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で2-クロロベンジルクロリド（40mg、0.25mmol）のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール（10:1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール（20:1）、最後にクロロホルム/メタノール（10:1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（19mg、0.054mmol）を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 353 ( $M^+ + 1$ )

実施例 21 : N 5 - [1 - (3-クロロベンジル) - 3-ピペリジル] - 5-イソキノリルアミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (中間体2) (66 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、69 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 ml に溶解させた。そこへ室温で 3-クロロベンジルクロリド (40 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 ml を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (1:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  の UV 吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (23 mg, 0.066 mmol) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 353 ( $M^+ + 1$ )

実施例 22 : N 5 - [1 - (4-クロロベンジル) - 3-ピペリジル] - 5-イソキノリルアミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (中間体2) (66 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、69 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 ml に溶解させた。そこへ室温で 4-クロロベンジルクロリド (40 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 ml を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニ

トリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタソール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（24 mg、0.066 mmol）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.48-2.00 (m, 5H), 2.38-3.05 (m, 3H), 3.40-4.20 (m, 3H), 6.63-6.78 (m, 1H), 7.23-7.52 (m, 7H), 8.48 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 353 (M<sup>+</sup>+1)

実施例23：N-(1-ベンジル-3-ピペリジル)-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（66 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で4-フルオロベンジルクロリド（39 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で

展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（1.8 mg、0.057 mmol）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.40-2.05 (m, 5H), 2.25-2.98 (m, 3H), 3.37-4.10 (m, 3H), 6.65-6.80 (m, 1H), 7.24-7.58 (m, 9H), 8.47 (d, J=5.9 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 318 (M<sup>+</sup>+1)

実施例24: N5-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（6.6 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1mLに溶解し、トリフルオロ酢酸1mLを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、6.9 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1mLに溶解させた。そこへ室温で2,6-ジフルオロベンジルクロリド（4.0 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液1mLを室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2mLを加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール（10:1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール（20:1）、最後にクロロホルム/メタノール（10:1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（2.5 mg、0.071 mmol）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.48-2.20 (m, 5H), 2.45-3.22 (m, 3H), 3.75-4.25 (m, 3H), 6.70-6.80 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.59-7.66

(m, 1 H), 8.46 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 354 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 25 : N5 - [1 - (2, 6-ジクロロベンジル) - 3-ピペリジル] - 5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート (中間体 1) (6.6 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 mL に溶解させた。そこへ室温で 2, 6-ジクロロベンジルクロリド (4.9 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10 : 1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20 : 1)、最後にクロロホルム/メタノール (10 : 1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0.5 のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (2.8 mg, 0.073 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.45-1.60 (m, 1 H), 1.60-1.80 (m, 1 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 2.30-2.50 (m, 1 H), 2.60-3.00 (m, 1 H), 3.75-3.94 (m, 3 H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.59-7.81 (m, 1 H), 8.42 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 387 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 26 : N - (5-イソキノリニル) - N - [1 - (4-メチルベンジル) - 3-ピペリジル] アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(中間体2) (6.6 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム1mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol)を加えて、アセトニトリル1mlに溶解させた。そこへ室温で4-メチルベンジルクロリド(4.0 mg, 0.25 mmol)のアセトニトリル溶液1mlを室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2mlを加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1)溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物(2.0 mg, 0.060 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.48-2.00 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.80 (m, 3H), 3.35-4.00 (m, 3H), 6.65-6.80 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.47 (d, J=5.8 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 332 (M<sup>+</sup>+1)

実施例27: N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(4-イソプロピルベンジル)-3-ピペリジル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(中間体2) (6.6 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム1mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、6.9 mg, 0.50 mmol)を加

えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で4-イソプロピルベンジルクロリド(4.2mg、0.25mmol)のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1)溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物(1.5mg、0.042mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, 400MHz) : 1.23(d, J=7.0Hz, 6H), 1.50-2.00(m, 5H), 2.20-3.00(m, 3H), 2.88(dt, J=7.0Hz, 13.4Hz, 1H), 3.35-4.00(m, 3H), 6.61-6.73(m, 1H), 7.15-7.35(m, 5H), 7.39(t, J=7.6Hz, 1H), 7.50-7.60(m, 1H), 8.47(d, J=5.9Hz, 1H), 9.12(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 361(M<sup>+</sup>+1)

実施例28 : N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(2-ニトロベンジル)-3-ピペリジル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(中間体2)(6.6mg、0.20mmol)をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、6.9mg、0.50mmol)を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で2-ニトロベンジルクロリド(4.3mg、0.25mmol)のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナ

トリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）、最後にクロロホルム／メタノール（10：1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（20 mg、0.055 mmol）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.45-1.60 (m, 1 H), 1.65-1.75 (m, 1 H), 1.85-2.00 (m, 1 H), 2.05-2.30 (m, 1 H), 2.50-2.80 (m, 3 H), 3.63-3.86 (m, 2 H), 3.93-4.02 (m, 1 H), 5.00-5.25 (m, 1 H), 6.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 7.47-7.55 (m, 1 H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.95-8.05 (m, 1 H), 8.50 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 363 (M<sup>+</sup>+1)

実施例29 : N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(3-ニトロベンジル)-3-ピペリジル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（66 mg、0.20 mmol）をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル 1 mL に溶解させた。そこへ室温で 3-ニトロベンジルクロリド（43 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに 1.8 時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム／メタノール（10：1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、

粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物(29 mg、0.080 mmol)を得た。

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ) : 363 ( $M^+ + 1$ )

実施例30: N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(4-ニトロベンジル)-3-ピペリジル]アミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(中間体2)(66 mg、0.20 mmol)をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、69 mg、0.50 mmol)を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温で4-ニトロベンジルクロリド(43 mg、0.25 mmol)のアセトニトリル溶液1m1を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2m1を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1)溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物(26 mg、0.075 mmol)を得た。

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ) : 363 ( $M^+ + 1$ )

実施例31: N5-[1-(4-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-ピペリジル]-5-イソキノリルアミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボ

キシレート（中間体2）（6.6 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、6.9 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1 ml に溶解させた。そこへ室温で4-クロロ2-ニトロベンジルクロリド（5.2 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液1 ml を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール（10:1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール（20:1）、最後にクロロホルム/メタノール（10:1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物（3.4 mg、0.086 mmol）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.44-1.75 (m, 3 H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 2.13-2.25 (m, 1 H), 2.50-2.80 (m, 3 H), 3.62-3.70 (m, 1 H), 3.75-3.84 (m, 1 H), 3.85-3.95 (m, 1 H), 4.90-5.10 (m, 1 H), 6.66-6.75 (m, 1 H), 7.23-7.30 (m, 1 H), 7.36-7.50 (m, 3 H), 7.80 (s, 1 H), 7.82-7.92 (m, 1 H), 8.50 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H). 質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 398 (M<sup>+</sup>+1)

実施例32: N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(2-ピリジルメチル)-3-ピペリジル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（6.6 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、6.9 mg、0.50 mmol）を加

えて、アセトニトリル 1 m l に溶解させた。そこへ室温で 2-クロロメチルピリジン (4.1 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 m l を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 m l を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  の UV 吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (2.3 mg、0.072 mmol) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 319 ( $M^+ + 1$ )

実施例 33 : N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(3-ピリジルメチル)-3-ピペリジル]アミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (中間体 2) (6.6 mg、0.20 mmol) をクロロホルム 1 m l に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 m l を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg、0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 m l に溶解させた。そこへ室温で 3-クロロメチルピリジン (4.1 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 m l を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 m l を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で

展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (1.4 mg、0.044 mmol) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 319 ( $M^+ + 1$ )

実施例34 : N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(4-ピリジルメチル)-3-ピペリジル]アミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (中間体2) (6.6 mg、0.20 mmol) をクロロホルム 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム (和光化学、6.9 mg、0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 ml に溶解させた。そこへ室温で4-クロロメチルピリジン (4.1 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 ml を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水 2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め標題化合物 (1.6 mg、0.050 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.56-1.90 (m, 4 H), 2.40-2.70 (m, 3 H), 2.70-2.85 (m, 1 H), 3.50-3.75 (m, 2 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 4.80-5.10 (m, 1 H), 6.70-6.80 (m, 1 H), 7.22-7.50 (m, 5 H), 7.50-7.60 (m, 1 H), 8.47 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 319 ( $M^+ + 1$ )

実施例35 : N5-[1-(2-アミノベンジル)-3-ピペリジル]-5-イ

ソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(中間体2) (66 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム(和光化学、69 mg、0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル1 ml に溶解させた。そこへ室温で2-ニトロベンジルクロリド(43 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液1 ml を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2 ml を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール(10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を1規定塩酸3 ml に80°Cで溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物(関東化学、113 mg、0.50 mmol) を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニウム溶液(1 ml) を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール(10:1) で展開するアルミナ(alumina oxide 90 neutral) カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(18 mg、0.054 mmol) を得た。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 333 ( $M^+ + 1$ )

実施例36: N5-[1-(3-アミノベンジル)-3-ピペリジル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボ

キシレート（中間体2）（66 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1 mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、69 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1 mlに溶解させた。そこへ室温で3-ニトロベンジルクロリド（43 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液1 mlを室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2 mlを加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール（10:1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール（20:1）、最後にクロロホルム/メタノール（10:1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を1規定塩酸3 mlに80°Cで溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物（関東化学、113 mg、0.50 mmol）を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニウム溶液（1 ml）を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール（10:1）で展開するアルミナ（alumina oxide 90 neutral）カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物（22 mg、0.066 mmol）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）: 333 ( $M^+ + 1$ )

実施例37: N5-[1-(4-アミノベンジル)-3-ピペリジル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（66 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1 mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物

を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、6.9 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1 mlに溶解させた。そこへ室温で4-ニトロベンジルクロリド（4.3 mg、0.25 mmol）のアセトニトリル溶液1 mlを室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水2 mlを加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール（10:1）溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール（20:1）、最後にクロロホルム/メタノール（10:1）で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を1規定塩酸3 mlに80°Cで溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物（関東化学、11.3 mg、0.50 mmol）を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニウム溶液（1 ml）を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール（10:1）で展開するアルミナ（alumina oxide 90 neutral）カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物（1.7 mg、0.054 mmol）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）: 333 ( $M^+ + 1$ )

実施例38: N5-[1-(2-アミノ-4-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-5-イソキノリルアミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（6.6 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1 mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、炭酸カリウム（和光化学、6.9 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1 mlに溶解させた。そこへ室温で4-クロロ-2-ニト

ロベンジルクロリド (50 mg、0.25 mmol) のアセトニトリル溶液 1 mL を室温で滴下し、さらに 18 時間攪拌した。水 2 mL を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。現れた塩を、さらにクロロホルム/メタノール (10:1) 溶液に溶解し、短いシリカゲルカラムでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  の UV 吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体を 1 規定塩酸 3 mL に 80°C で溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物 (関東化学、113 mg、0.50 mmol) を少しづつ加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却し、そこへ 30% アンモニウム溶液 (1 mL) を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール (10:1) で展開するアルミナ (alumina oxide 90 neutral) カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (18 mg、0.049 mmol) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 368 ( $M^+ + 1$ )

実施例 39 : N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(1H-2-ピロリルメチル)-3-ピペリジル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (中間体 2) (66 mg、0.20 mmol) をクロロホルム 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、ジイソプロピルエチルアミン (65 mg、0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル 1 mL に溶解させた。そこへ室温でピロール-2-カルボン酸 (28 mg、0.25 mmol) を加え、さらに、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (51 mg、0.30 m

m o 1)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.6 mg、0. 30 mm o 1) およびジメチルアミノピリジン (2 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0. 5 のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体をテトラヒドロフラン (1 m l) に溶解し、0°Cでボラン-テトラヒドロフラン錯体 (関東化学、1 m o 1 / 1、テトラヒドロフラン溶液) を1 m l滴下した。反応混合物を60°Cで3時間攪拌したのち、0°Cに冷却し、1規定塩酸水溶液を2 m l滴下した。さらに60°Cで1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0. 5 のUV吸収を持つフラクションを集め、標題化合物 (1.2 mg、0.026 mm o 1) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1. 60-1. 73 (m, 1 H), 1. 82-2. 00 (m, 2 H), 2. 02-2. 12 (m, 1 H), 3. 64-3. 88 (m, 5 H), 3. 93-4. 02 (m, 1 H), 4. 14-4. 24 (m, 1 H), 4. 90-5. 00 (m, 1 H), 6. 23 (s, 1 H), 6. 58 (s, 1 H), 6. 86 (d, J = 7. 6 Hz, 1 H), 6. 92 (s, 1 H), 7. 32 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H), 7. 47 (t, J = 7. 9 Hz, 1 H), 7. 59 (s, 1 H), 8. 43 (d, J = 6. 1 Hz, 1 H), 9. 13 (s, 1 H), 9. 45-9. 55 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 307 (M<sup>+</sup>+1)

実施例40：N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(1H-3-ピロリルメチル)-3-ピペリジル]アミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(中間体2) (66 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、ジイソプロピルエチルアミン(65 mg, 0.50 mmol) を加えて、アセトニトリル1 ml に溶解させた。そこへ室温でピロール-3-カルボン酸(28 mg, 0.25 mmol) を加え、さらに、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(51 mg, 0.30 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(46 mg, 0.30 mmol) およびジメチルアミノピリジン(2 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体をテトラヒドロフラン(1 ml) に溶解し、0°Cでボラン-テトラヒドロフラン錯体(関東化学、1 mol/1、テトラヒドロフラン溶液)を1 ml滴下した。反応混合物を60°Cで3時間攪拌したのち、0°Cに冷却し、1規定塩酸水溶液を2 ml滴下した。さらに60°Cで1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1) で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め、標題化合物(15 mg, 0.049 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1. 55-1. 70 (m, 1H), 1. 75-1. 88 (m, 1H), 1. 90-2. 10 (m, 2H), 3. 62-3. 90 (m, 6H), 4. 08-4. 16 (m, 1H), 6. 40 (s, 1H), 6. 70-6. 85 (m, 2H), 7. 18-7. 24 (m, 1H), 7. 28 (d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 38-7. 46 (m, 1H), 7. 56-7. 64 (m, 1H), 8. 42 (d, J=6. 1Hz, 1H), 8. 66-8. 82 (m, 1H), 9. 12 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 307 (M<sup>+</sup>+1)

実施例41 : N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(2-チエニルメチル)-3-ピペリジル]アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (中間体2) (66mg, 0.20mmol) をクロロホルム1mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、ジイソプロピルエチルアミン (65mg, 0.50mmol) を加えて、アセトニトリル1mlに溶解させた。そこへ室温でチオフェン-2-カルボン酸 (32mg, 0.25mmol) を加え、さらに、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (51mg, 0.30mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (46mg, 0.30mmol) およびジメチルアミノピリジン (2mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20:1)、最後にクロロホルム/メタノール (10:1) で展開して、R<sub>f</sub> = 0.5のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、0°Cでボラン-テトラヒドロフラン錯体 (関東化学、1mol/1、テトラヒドロフラン溶液) を1ml滴下した。反応混合物を60°Cで3時間攪拌したのち、0°Cに冷却し、1規定塩酸

水溶液を 2 m 1 滴下した。さらに 60 °C で 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 m 1) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20 : 1)、最後にクロロホルム/メタノール (10 : 1) で展開して、 $R_f = 0.5$  の UV 吸収を持つフラクションを集め、標題化合物 (7 mg、0.022 mmol) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 324 ( $M^+ + 1$ )

実施例 42 : N-(5-イソキノリニル)-N-[1-(3-チエニルメチル)-3-ピペリジル]アミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (中間体 2) (66 mg、0.20 mmol) をクロロホルム 1 m 1 に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 m 1 を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、ジイソプロピルエチルアミン (65 mg、0.50 mmol) を加えて、アゼトニトリル 1 m 1 に溶解させた。そこへ室温でチオフェン-3-カルボン酸 (32 mg、0.25 mmol) を加え、さらに、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (51 mg、0.30 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (46 mg、0.30 mmol) およびジメチルアミノピリジン (2 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 m 1) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20 : 1)、最後にクロロホルム/メタノール (10 : 1) で展開して、 $R_f = 0.5$  の UV 吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体をテトラヒドロフラン (1 m 1) に溶解し、0 °C でボラン-テトラヒドロフラン錯体 (関東化学、1 mol/1、テトラヒドロフラン溶液) を 1 m 1 滴

下した。反応混合物を60°Cで3時間攪拌したのち、0°Cに冷却し、1規定塩酸水溶液を2m1滴下した。さらに60°Cで1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1m1)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め、標題化合物(18mg, 0.056mmol)を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 324 ( $M^+ + 1$ )

実施例43: N-[1-(2-フリルメチル)-3-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

tert-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(中間体2) (66mg, 0.20mmol)をクロロホルム1m1に溶解し、トリフルオロ酢酸1m1を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、ジイソプロピルエチルアミン(6.5mg, 0.50mmol)を加えて、アセトニトリル1m1に溶解させた。そこへ室温でフラン-2-カルボン酸(3.2mg, 0.25mmol)を加え、さらに、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(5.1mg, 0.30mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.6mg, 0.30mmol)およびジメチルアミノピリジン(2mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2m1)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)、最後にクロロホルム/メタノール(10:1)で展開して、 $R_f = 0.5$ のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体をテトラヒドロフラン(1m1)に溶解し、0°Cでボラン-テトラヒド

ロフラン錯体（関東化学、1 mol / 1、テトラヒドロフラン溶液）を1 ml 滴下した。反応混合物を60°Cで3時間攪拌したのち、0°Cに冷却し、1規定塩酸水溶液を2 ml 滴下した。さらに60°Cで1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 mol）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール（20 : 1）、最後にクロロホルム/メタノール（10 : 1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め、標題化合物（1.2 mg、0.039 mmol）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）: 308 ( $M^+ + 1$ )

実施例44: N-[1-(3-フリルメチル)-3-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

*tert*-ブチル 3-(5-イソキノリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート（中間体2）（6.6 mg、0.20 mmol）をクロロホルム1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後に、ジイソプロピルエチルアミン（6.5 mg、0.50 mmol）を加えて、アセトニトリル1 ml に溶解させた。そこへ室温でフラン-3-カルボン酸（3.2 mg、0.25 mmol）を加え、さらに、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（5.1 mg、0.30 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（4.6 mg、0.30 mmol）およびジメチルアミノピリジン（2 mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール（20 : 1）、最後にクロロホルム/メタノール（10 : 1）で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体を得た。

中間体をテトラヒドロフラン (1 m 1) に溶解し、0°Cでボランーテトラヒドロフラン錯体（関東化学、1 m o 1 / 1、テトラヒドロフラン溶液）を1 m 1滴下した。反応混合物を60°Cで3時間攪拌したのち、0°Cに冷却し、1規定塩酸水溶液を2 m 1滴下した。さらに60°Cで1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 m 1) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール (20 : 1)、最後にクロロホルム/メタノール (10 : 1) で展開して、 $R_f = 0.5$  のUV吸収を持つフラクションを集め、標題化合物 (1.8 mg、0.059 mm o 1) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 308 ( $M^+ + 1$ )

実施例45: (3S)-N5-[1-(3-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリンアミン

5-ヒドロイソキノリン (アルドリッヂ、4.35 g、3.0 mm o 1) とピリジン (3.16 g) を無水クロロホルム (5.0 m 1) に溶解し、0°Cでトリフルオロメタンスルホン酸 (1.0 g、3.5 mm o 1) を滴下した。反応混合物を3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにクロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、クロロホルムのみで展開して、 $R_f = 0.7$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体A (7.55 g、2.7 mm o 1) を得た。

(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシアミノ)ピロリジン (東京化成、1.86 g、1.0 mm o 1) に、炭酸カリウム (和光化学、2.07 g、1.5 m m o 1) を加えて、アセトニトリル 1.0 m 1 に溶解させた。そこへ室温で3-ニトロベンジルクロリド (東京化成、1.88 g、1.1 mm o 1) のアセトニトリル溶液 3 m 1 を室温で滴下し、さらに1.8時間攪拌した。水 1.0 m 1 を加えた後、濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。

合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）で展開して、 $R_f = 0.6$  のUV吸収を持つフラクションを集め中間体B（3.0 g、9.3 mmol）を得た。

中間体A（1.0 g、3.1 mmol）をクロロホルム2.5 mmolに溶解し、トリフルオロ酢酸2.5 mlを加え、室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮して、大方のトリフルオロ酢酸を除去した後、3規定水酸化ナトリウム溶液を加え、反応混合物の $\text{pH} = 10$ に調整した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、さらにアルミナ（alumina oxide 90 neutral）カラムを通して、水を除去して、粗生成物を得た。

中間体A（858 mg、3.1 mmol）、上記粗製生物、酢酸パラジウム（和光化学、113 mg、0.50 mmol）、ラセミーBINAP（アルドリッヂ、311 mg、0.50 mmol）、炭酸セシウム（和光化学、1.63 g、5 mmol）を無水トルエン（5 ml）に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、80°Cで18時間攪拌した。酢酸エチル5 mlを加え、セライトろ過した。ろ液を濃縮し、粗製生物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム／メタノール（20：1）で展開して $R_f = 0.6$  のUV吸収を持つフラクションを集め、中間体C（6.24 mg、1.67 mmol）を得た。

中間体C（6.24 mg、1.67 mmol）を1規定塩酸3 mlに溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物（関東化学、1.13 g、5 mmol）を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニア溶液（5 ml）を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製製物を得た。さらにクロロホルム／メタノール（10：1）で展開するアルミナ（alumina oxide 90 neutral）カラムを通して、水を除去して、粗生成物を得た。

tr a 1) カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (4.88 mg、1.53 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.80-1.94 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.75-4.90 (m, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.09 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 8.46 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 319 (M<sup>+</sup>+1)

施光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +111 (C=0.25)

実施例46: (3R)-N5-[1-(3-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリンアミン

5-ヒドロイソキノリン (アルドリッヂ、4.35 g、30 mmol) とピリジン (3.16 g) を無水クロロホルム (50 mL) に溶解し、0°Cでトリフルオロメタンスルホン酸 (1.0 g、3.5 mmol) を滴下した。反応混合物を3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにクロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、クロロホルムのみで展開して、R<sub>f</sub> = 0.7のUV吸収を持つフラクションを集め中間体A (7.55 g、27 mmol) を得た。

(3R)-(+)-3-(tert-ブキシアミノ)ピロリジン (東京化成、1.86 g、1.0 mmol) に、炭酸カリウム (和光化学、2.07 g、1.5 mmol) を加えて、アセトニトリル 10 mL に溶解させた。そこへ室温で3-ニトロベンジルクロリド (東京化成、1.88 g、1.1 mmol) のアセトニトリル溶液 3 mL を室温で滴下し、さらに18時間攪拌した。水 10 mL を加えた後、

濃縮し、大方のアセトニトリルを除去した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。

合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)で展開して、 $R_f = 0.6$ のUV吸収を持つフラクションを集め中間体B(2.7g、8.5mmol)を得た。

中間体A(1.0g、3.1mmol)をクロロホルム2.5mmolに溶解し、トリフルオロ酢酸2.5mlを加え、室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮して、大方のトリフルオロ酢酸を除去した後、3規定水酸化ナトリウム溶液を加え、反応混合物のPH=10に調整した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、さらにアルミナ(alumina oxide 90 neutral)カラムを通し、水を除去して、粗生成物を得た。

中間体A(858mg、3.1mmol)、上記粗製生物、酢酸パラジウム(和光化学、113mg、0.50mmol)、ラセミ-BINAP(アルドリッヂ、311mg、0.50mmol)、炭酸セシウム(和光化学、1.63g、5mmol)を無水トルエン(5ml)に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、80°Cで18時間攪拌した。酢酸エチル5mlを加え、セライトろ過した。ろ液を濃縮し、粗製生物を得た。

クロロホルムで展開したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、クロロホルムに溶解した粗生成物を充填し、最初はクロロホルムのみ、つづいてクロロホルム/メタノール(20:1)で展開して $R_f = 0.6$ のUV吸収を持つフラクションを集め、中間体C(629mg、1.68mmol)を得た。

中間体C(624mg、1.67mmol)を1規定塩酸3mlに溶解し、そこへ二塩化スズ・水和物(関東化学、1.13g、5mmol)を少しづつ加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、そこへ30%アンモニア溶液(5ml)を滴下した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製物を得た。さらにクロロホルム/メタノール

(10:1) で展開するアルミナ (alumina oxide 90 neu tral) カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (4.62 mg、1.45 mmol) を得た。

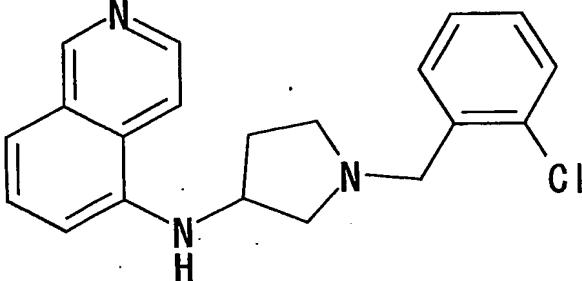
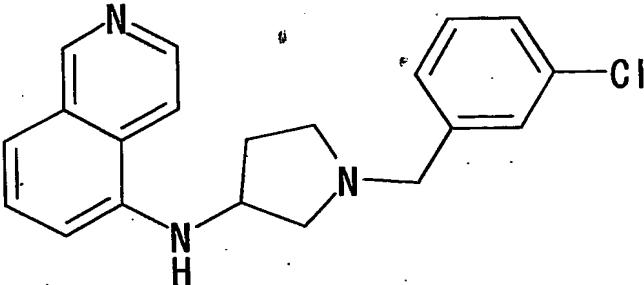
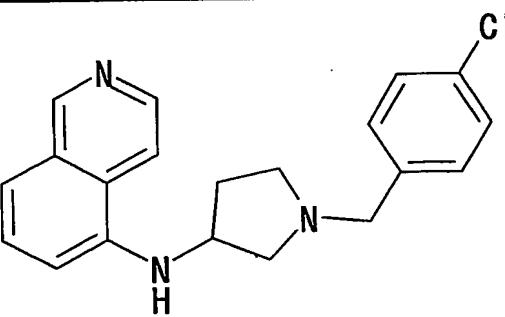
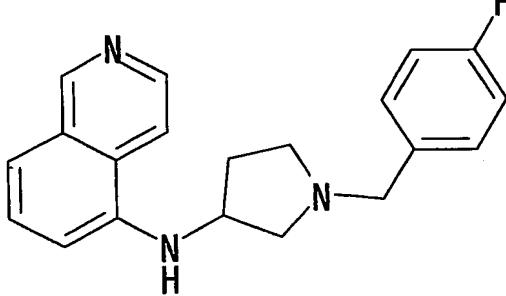
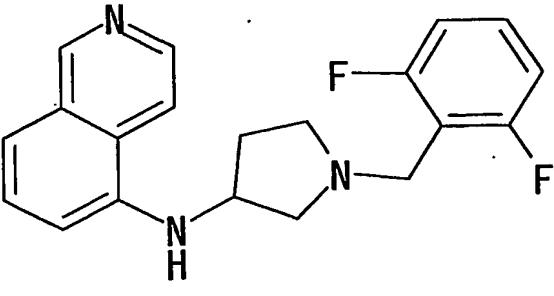
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.80-1.94 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.75-4.90 (m, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.09 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 8.46 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

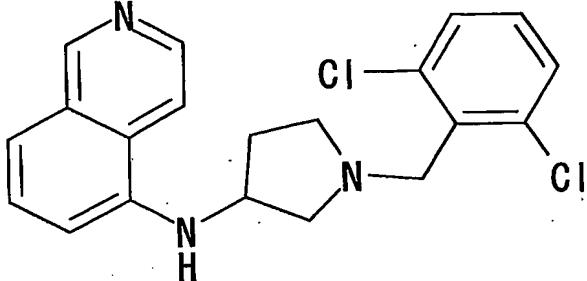
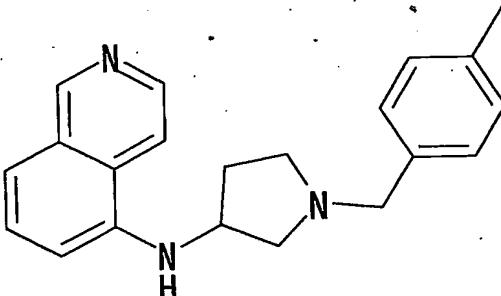
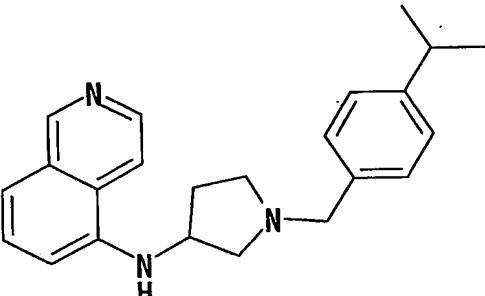
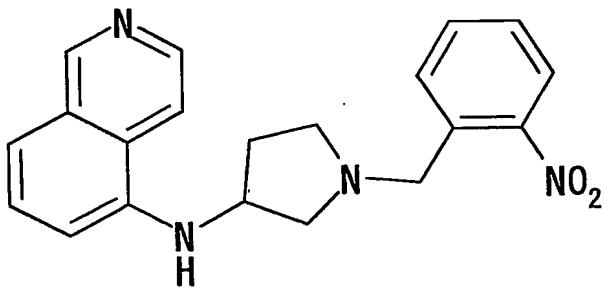
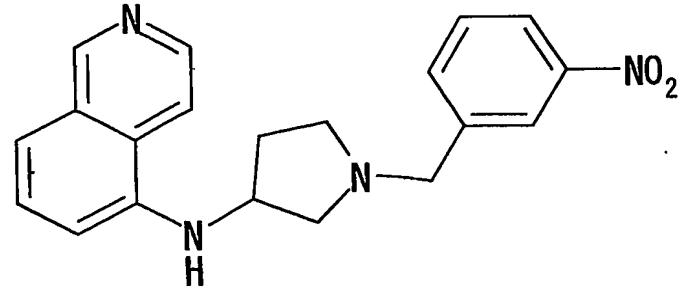
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 319 (M<sup>+</sup>+1)

旋光度  $[\alpha]^{25}_{D} = -103$  (C=0.25)

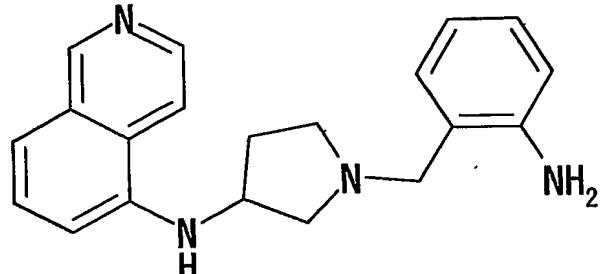
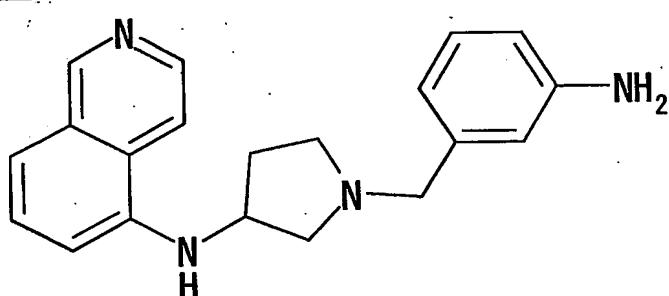
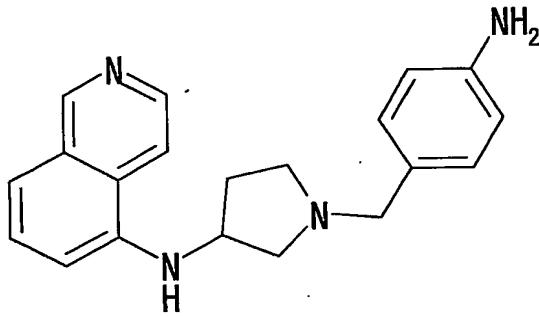
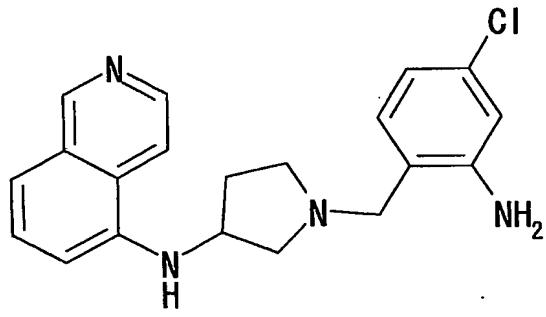
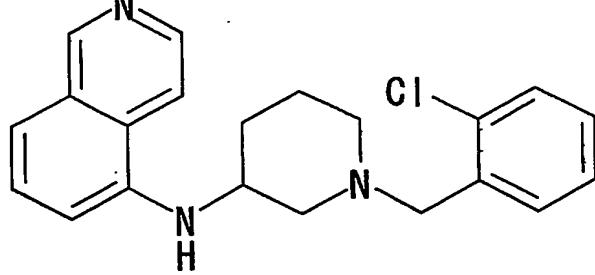
実施例1～46において得られた化合物を塩酸-メタノール溶液で処理した後、濃縮し、エーテルにて洗浄することにより、対応する塩酸塩を得た。

実施例1～46の化合物および中間体1および2の化学構造式は下記の通りである。

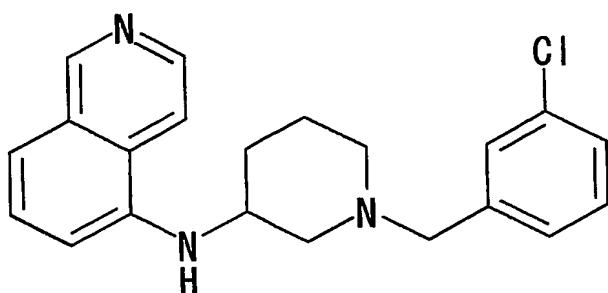
実施例 1	
実施例 2	
実施例 3	
実施例 4	
実施例 5	

実施例 6	
実施例 7	
実施例 8	
実施例 9	
実施例 10	

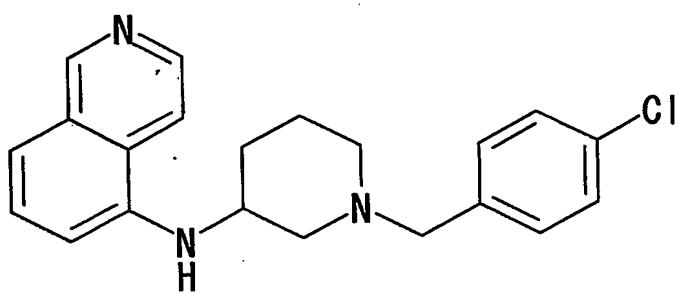
実施例 1 1	
実施例 1 2	
実施例 1 3	
実施例 1 4	
実施例 1 5	

実施例 1 6	
実施例 1 7	
実施例 1 8	
実施例 1 9	
実施例 2 0	

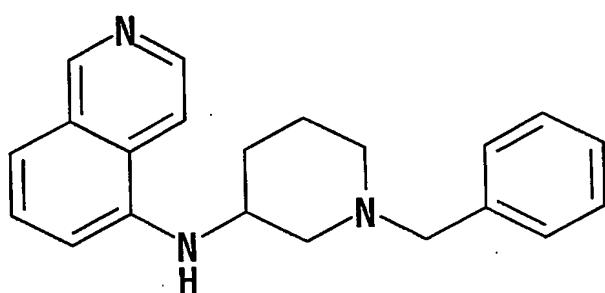
実施例 2 1



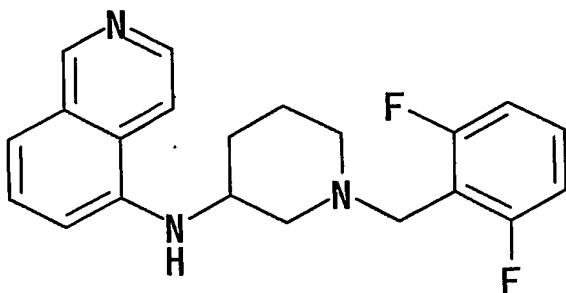
実施例 2 2



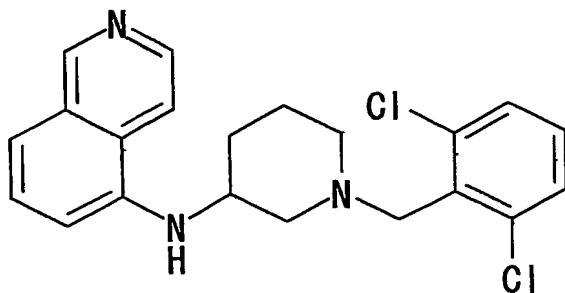
実施例 2 3

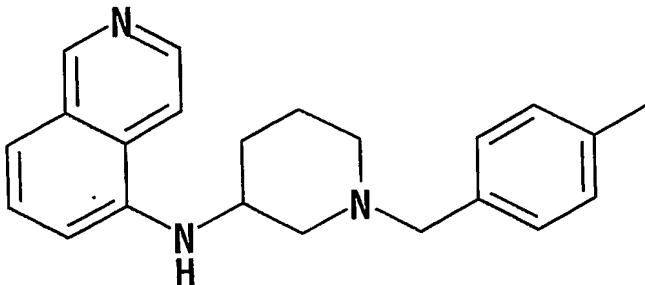
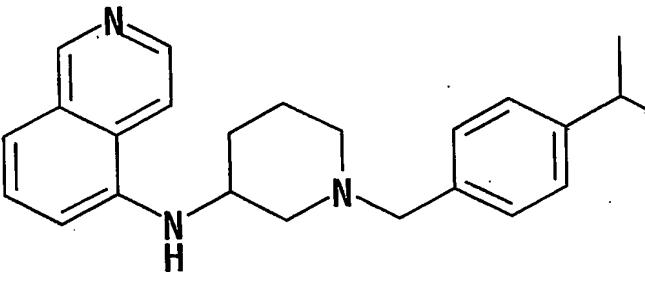
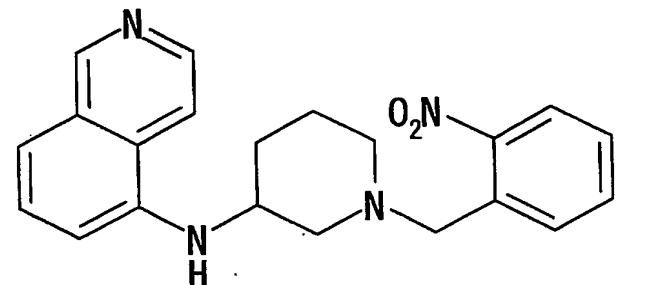
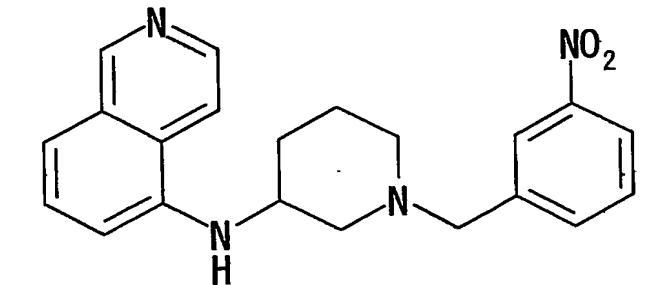
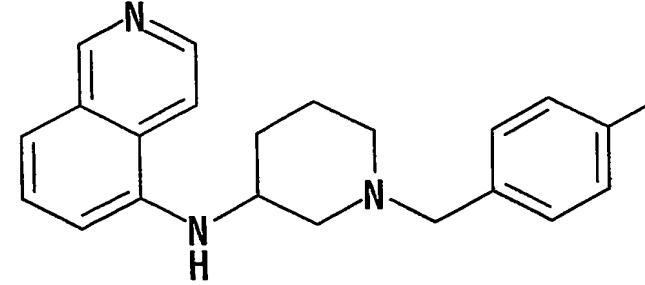


実施例 2 4

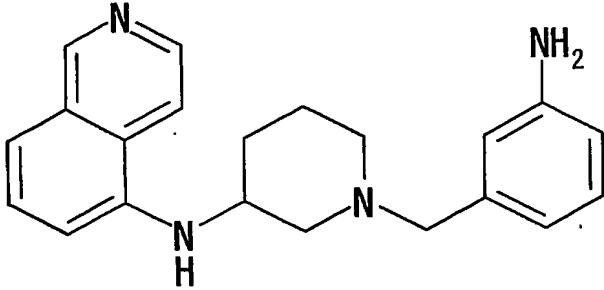
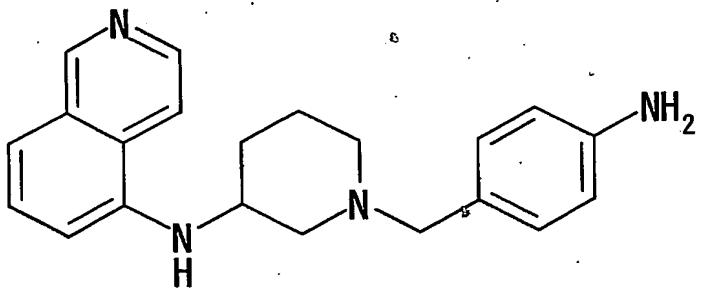
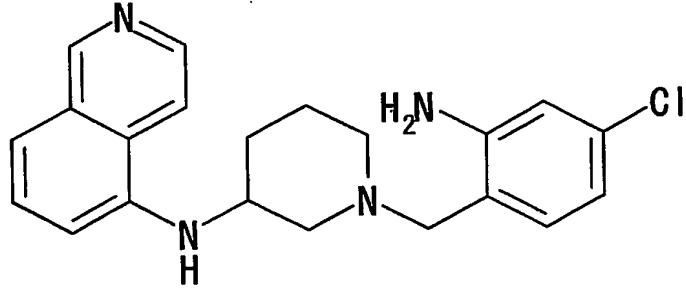
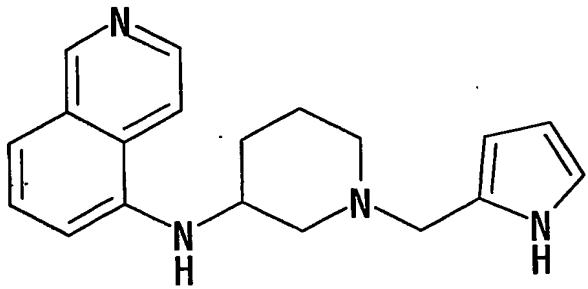
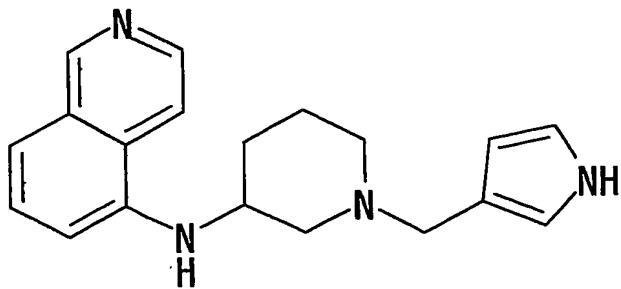


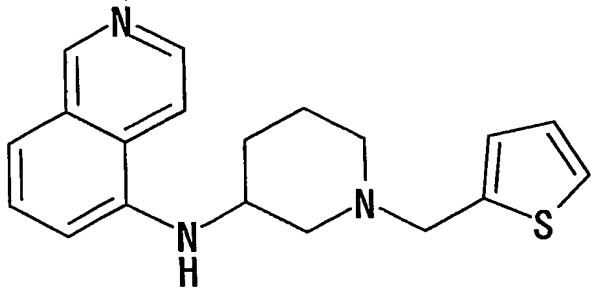
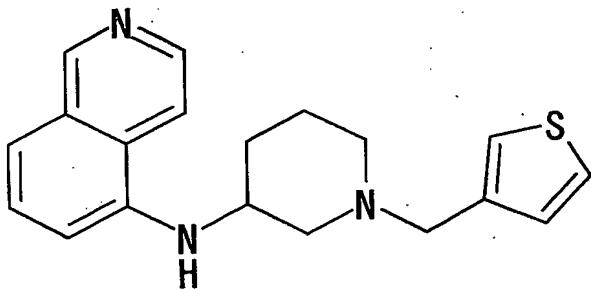
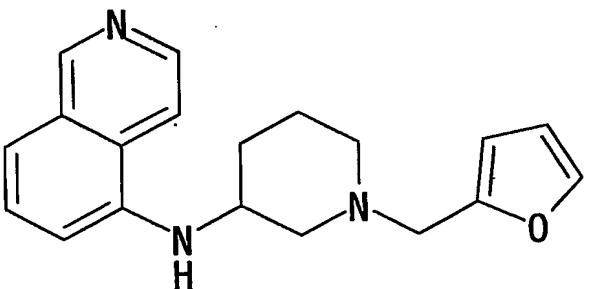
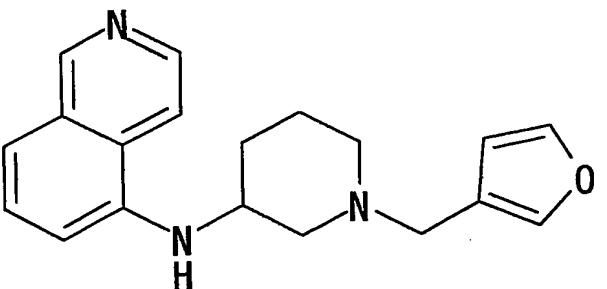
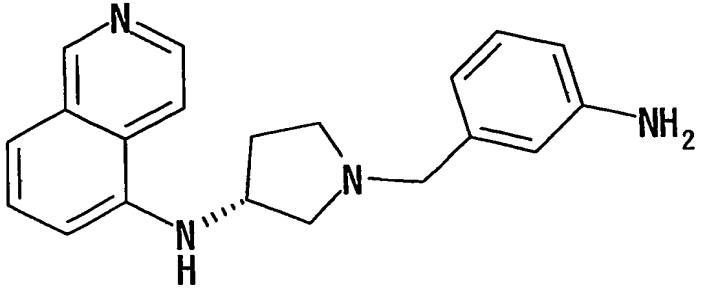
実施例 2 5

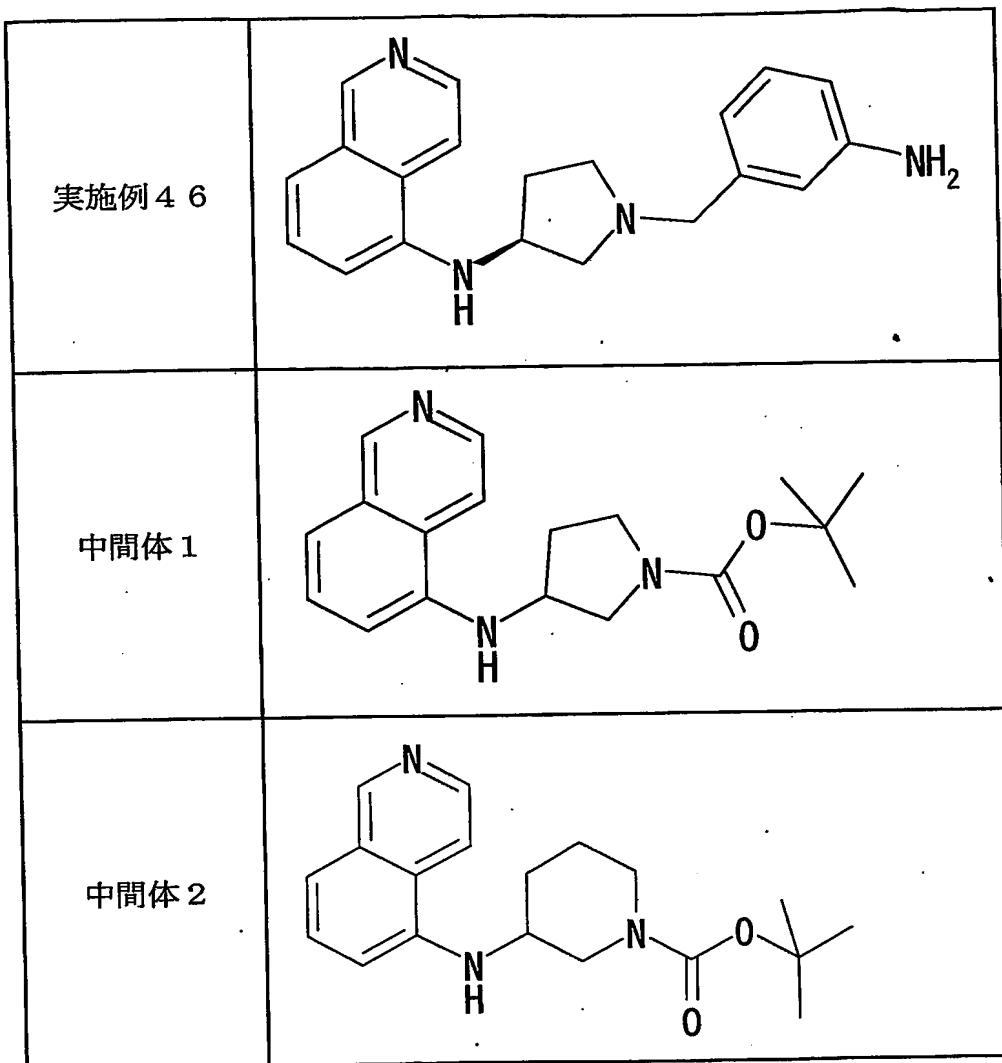


実施例 2 6	
実施例 2 7	
実施例 2 8	
実施例 2 9	
実施例 3 0	

実施例 3 1	
実施例 3 2	
実施例 3 3	
実施例 3 4	
実施例 3 5	

実施例 3 6	
実施例 3 7	
実施例 3 8	
実施例 3 9	
実施例 4 0	

実施例 4 1	
実施例 4 2	
実施例 4 3	
実施例 4 4	
実施例 4 5	



#### 薬理試験例 1 : Rh o キナーゼ阻害作用

遺伝子組換え Rh o キナーゼは、特開平 10-113187 号の開示に従って、ウシ Rh o キナーゼ触媒領域とグルタチオン S-トランスフェラーゼとの融合蛋白質をコードする cDNA を組み込んだバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ、昆虫細胞に生産させることにより調製した。その Rh o キナーゼとともに  $\gamma$  位のリンが放射性同位元素でラベルされた ATP ( $\gamma^{32}\text{P}-\text{ATP}$ ) を基質 (ribosomal S6 kinase substrate, S6 231-239) に添加することにより基質をリン酸化した。基質は放射性同位元素でラベルされる。

その後、基質を濾紙に吸着させ、リン酸溶液によりATPを洗い流した後に液体シンチレーションカウンタによりリン酸化された基質の量を測定した。

披験化合物の酵素阻害活性は、酵素反応をさせる前に披験サンプルを添加しておき基質のリン酸化量の抑制率を求め、50%抑制するときの濃度をIC<sub>50</sub>値とした。

結果は下記表に示されるとおりであった。

<u>披験化合物</u>	<u>IC<sub>50</sub> (μM)</u>
実施例 1	0. 099
2	0. 063
3	0. 066
4	0. 093
5	0. 073
6	0. 14
7	0. 096
8	0. 20
9	0. 57
10	0. 20
11	0. 66
12	1. 3
13	0. 48
14	0. 59
15	1. 1
16	0. 21
17	0. 28
18	0. 23
19	0. 24
20	0. 21
21	0. 27
22	0. 19

2 3	0. 2 4
2 4	0. 2 3
2 5	1. 2
2 6	0. 1 8
2 7	0. 5 3
2 8	0. 5 8
2 9	1. 9
3 0	1. 8
3 1	2. 3
3 2	1. 3
3 3	1. 0
3 4	1. 5
3 5	0. 2 7
3 6	0. 3 1
3 7	0. 2 9
3 8	0. 4 0
3 9	0. 0 2 3
4 0	0. 6 7
4 1	0. 1 9
4 2	0. 0 3 1
4 3	0. 2 0
4 4	0. 1 1
4 5	0. 3 1
<u>4 6</u>	<u>0. 0 2 3</u>

#### 薬理試験例2：白血球遊走阻害作用

マウス由来CCR2を高発現させたヒト由来組織球性リンパ腫（U937/C  
CR2）を、被験化合物を添加した0. 1% BSAを含む RPMI 1640 培地  
に懸濁し（ $5 \times 10^6 / \text{ml}$ ）、20分間インキュベートさせた。24穴プレート

にMCP-1リガンド（1  $\mu$  M）、および被験化合物を添加した薬液（0. 1% BSAを含むRPMI 1640培地 DMSO 1%）を500  $\mu$  l加え、ケモタキセルをのせ上層に上記の細胞浮遊液200  $\mu$  lを添加し、1時間、37°C、5%炭酸ガス下で遊走させた。粒子計数分析装置（シスメックス CDA-500）にて下室に遊走した細胞数をカウントし、以下の式により遊走阻害率を算出した。

遊走阻害率 (%) = (1 - 被験化合物を添加した場合の遊走数 / 被験化合物未添加の場合の遊走数) × 100

結果は下記表に示されるとおりであった。

#### 被験化合物

(濃度 10 $\mu$ g / ml)	遊走阻害率 (%)
実施例 1	8 6
2	9 0
3	1 0 1
4	9 8
5	9 3
7	1 0 3
1 6	9 9
1 7	9 4
1 8	9 4
1 9	8 2
2 0	6 9
2 1	9 7
2 2	8 0
4 5	7 4
4 6	1 0 4

#### 薬理試験例3: ex vivo実験

SDラット (N=4) に水または被験化合物の塩酸塩 (30 mg / kg) を生

理食塩水に溶かして経口投与し、3時間後に採血をおこなった。血清を生理食塩水にて8倍希釈した。薬理試験例1の方法に従ってRh oキナーゼ、基質、ラベル化されたATPに、血清を加え、リン酸化された基質の量を求めた。Rh oキナーゼ阻害率は以下の式で算出した。

阻害率(%) = (1 - 被験化合物を投与した場合の基質の量 / 水を投与した場合の基質の量) × 100

結果は下記表に示されるとおりであった。

<u>被験化合物</u>	<u>阻害率(%)</u>
実施例17	57
実施例45	17*
実施例46	42*

(\* : 4時間後に採血)

#### 薬理試験例4: WKYラットを用いた抗GBM腎炎モデルに対する蛋白尿改善作用

ラット由来GBM画分を家兔に免疫して得られた抗GBM抗体を、8週齢WKY雄性ラットに尾静脈内に投与し腎炎を惹起させた。抗体投与24時間後から3日間、実施例45および46の塩酸塩を精製水に溶かして、30mg/kgの用量で1日2回経口投与した。抗体投与後3日後の24時間尿を採取、尿中蛋白量を測定した。6匹のラットの尿中蛋白量の平均値と標準誤差を下記表に示す。

<u>群</u>	<u>尿中蛋白量(mg/kg, body weight)</u>
対照群	491.9 ± 48.1
実施例45投与群	91.2 ± 21.5
実施例46投与群	73.6 ± 9.1
正常群	66.3 ± 8.4

抗体投与4日後に、全採血により屠殺後、腎臓を摘出し、4%パラホルムアルデヒドで固定して染色用標本を作製した。次いで、マウス抗ラットマクロファー

ジモノクローナル抗体（ED-1）を用いて得られた標本の免疫染色をおこなつた。糸球体1個あたりのED-1陽性細胞数をカウントした。各群6匹分について、ED-1陽性細胞数の平均値と標準誤差を下記表に示す。

群	細胞数
対照群	4. 80±0. 75
実施例4.5投与群	2. 20±0. 65
実施例4.6投与群	1. 38±0. 68
正常群	0. 00±0. 00

同様に、抗GBM抗体を7週齢WKY雄性ラット7週齢に尾静脈内投与し腎炎を惹起させ、抗体投与24時間後から4週間、実施例4.5および4.6の塩酸塩を精製水に溶かして、30mg/kgの用量で1日2回経口投与した。抗体投与後4週間後の24時間尿を採取、尿中蛋白量を測定した。6匹のラットの尿中蛋白量の平均値と標準誤差を下記表に示す。

群	尿中蛋白量 (mg/kg, body weight)
対照群	1559. 4±121. 7
実施例4.5投与群	779. 4±133. 9
実施例4.6投与群	327. 6±55. 2
正常群	68. 9±4. 0

#### 薬理試験例5：血圧低下作用

高血圧自然発症ラット（SHR、日本チャールズリバー（株））の雄性15週齢を使用し、実施例4.5および4.6の塩酸塩（30mg/kg）を精製水に溶かし、経口投与をおこなった。化合物投与直前および投与3～4時間後の収縮期血圧を測定した。以下の式により血圧低下率を算出した。

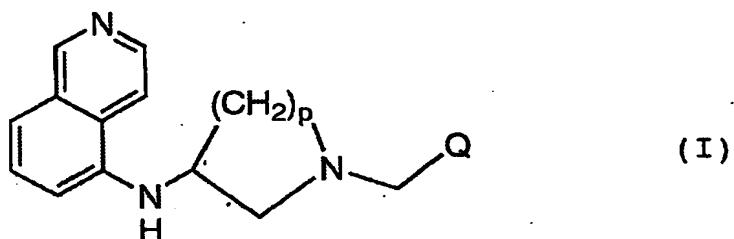
血圧低下率（%） = {（化合物投与前血圧 - 化合物投与後血圧）/ 化合物投与前血圧} × 100

結果は下記表に示されるとおりであった。血圧低下率はSHR 4匹の低下率と標準誤差を示す。

<u>披験化合物</u>	<u>血压低下率 (%)</u>
実施例 4.5	10.2 ± 3.1
実施例 4.6	25.1 ± 4.4

## 請求の範囲

1. 式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、Qはフェニル基、ピリジル基、ピロリル基、チエニル基、およびフリル基から選択される環状基を表し、この環状基上の1または2個の水素原子はハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、ニトロ基、およびアミノ基からなる群から選択される置換基により置換されていてもよく、pは2または3である。)

2. Qが、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロ-2-ニトロフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-アミノ-4-クロロフェニル、1H-2-ピロリル、1H-3-ピロリル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、および3-フリルから選択される環状基を表す、請求項1に記載の化合物。

3. pが2である、請求項1または2に記載の化合物。  
 4. pが3である、請求項1または2に記載の化合物。  
 5. Qが3-ニトロフェニルまたは3-アミノフェニルを表し、pが2である、請求項1に記載の化合物。

6. 下記からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：  
 (1) N5-[1-(2-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリルアミン、  
 (2) N5-[1-(3-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリ

ル] -5-イソキノリルアミン、

(3) N 5- [1- (4-クロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(4) N 5- [1- (4-フルオロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(5) N 5- [1- (2, 6-ジフルオロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(6) N 5- [1- (2, 6-ジクロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(7) N- (5-イソキノリル) -N- [1- (4-メチルベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン、

(8) N 5- [1- (4-イソプロピルベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(9) N- (5-イソキノリル) -N- [1- (2-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン、

(10) N- (5-イソキノリル) -N- [1- (3-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン、

(11) N- (5-イソキノリル) -N- [1- (4-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン、

(12) N 5- [1- (4-クロロ-2-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(13) N- (5-イソキノリル) -N- [1- (2-ピリジルメチル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン、

(14) N- (5-イソキノリル) -N- [1- (3-ピリジルメチル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン、

(15) N- (5-イソキノリル) -N- [1- (4-ピリジルメチル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン、

(16) N 5- [1- (2-アミノベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(17) N5- [1- (3-アミノベンジル) テトラヒドロー1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(18) N5- [1- (4-アミノベンジル) テトラヒドロー1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(19) N5- [1- (2-アミノ-4-クロロベンジル) テトラヒドロー1H-3-ピロリル] -5-イソキノリルアミン、

(20) N5- [1- (2-クロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(21) N5- [1- (3-クロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(22) N5- [1- (4-クロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(23) N- (1-ベンジル-3-ピペリジル) -5-イソキノリルアミン、

(24) N5- [1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(25) N5- [1- (2, 6-ジクロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(26) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (4-メチルベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(27) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (4-イソプロピルベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(28) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (2-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(29) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (3-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(30) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (4-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] アミン、

(31) N5- [1- (4-クロロ-2-ニトロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(32) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (2-ピリジルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(33) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (3-ピリジルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(34) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (4-ピリジルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(35) N5- [1- (2-アミノベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(36) N5- [1- (3-アミノベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(37) N5- [1- (4-アミノベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(38) N5- [1- (2-アミノ-4-クロロベンジル) -3-ピペリジル] -5-イソキノリルアミン、

(39) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (1H-2-ピロリルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(40) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (1H-3-ピロリルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(41) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (2-チエニルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(42) N- (5-イソキノリニル) -N- [1- (3-チエニルメチル) -3-ピペリジル] アミン、

(43) N- [1- (2-フリルメチル) -3-ピペリジル] -N- (5-イソキノリル) アミン、

(44) N- [1- (3-フリルメチル) -3-ピペリジル] -N- (5-イソキノリル) アミン、

(45) (3S) -N5- [1- (3-アミノベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -5-イソキノリンアミン、および

(46) (3R) -N5- [1- (3-アミノベンジル) テトラヒドロ-1H-

3-ピロリル] -5-イソキノリンアミン。

7. (3S)-N5-[1-(3-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリンアミンおよび(3R)-N5-[1-(3-アミノベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-5-イソキノリンアミン並びにそれらの混合物から選択される、請求項1に記載の化合物。

8. 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

9. Rh oキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる、請求項8に記載の医薬組成物。

10. Rh oキナーゼにより媒介される疾患が、高血圧症、喘息（例えば、気管支喘息）、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症からなる群から選択される、請求項9に記載の医薬組成物。

11. Rh oキナーゼにより媒介される疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

12. Rh oキナーゼにより媒介される疾患が、高血圧症、喘息（例えば、気管支喘息）、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症からなる群から選択される、請求項11に記載の使用。

13. 治療上の有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、Rh oキナーゼにより媒介される疾患の治療方法。

14. Rh oキナーゼにより媒介される疾患が、高血圧症、喘息（例えば、気管支喘息）、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭

窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症からなる群から選択される、請求項1-3に記載の治療法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11733

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 405/14, 409/14, A61K31/4725, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 15/00, 15/02, 15/10, 19/10, 27/00, 27/06, 29/00, 31/04, 35/00, 35/04, 37/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 405/14, 409/14, A61K31/4725, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 15/00, 15/02, 15/10, 19/10, 27/00, 27/06, 29/00, 31/04, 35/00, 35/04, 37/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/56988 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 09 August, 2001 (09.08.01), & AU 2001030564 A & EP 1256574 A1	1-12
A	WO 98/06433 A1 (YOSHITOMI PHARM. IND., LTD.), 19 February, 1998 (19.02.98), & AU 9737851 A & BR 9711154 A & CN 1233188 A & EP 956865 A1 & NZ 513800 A & NO 9900622 A & KR 2000029918 A & BG 107195 A & US 2002/032148 A1 & US 2003/134775 A1 & US 6218410 B1	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search  
05 November, 2003 (05.11.03)

Date of mailing of the international search report  
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/11733

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
(International Patent Classification (IPC))Int.Cl<sup>7</sup> 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/11733

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 13, 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 13, 14 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/12, 401/14, 405/14, 409/14, A61K31/4725, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 15/00, 15/02, 15/10, 19/10, 27/00, 27/06, 29/00, 31/04, 35/00, 35/04, 37/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/12, 401/14, 405/14, 409/14, A61K31/4725, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 15/00, 15/02, 15/10, 19/10, 27/00, 27/06, 29/00, 31/04, 35/00, 35/04, 37/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/56988 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 2001.08.09 & AU 2001030564 A & EP 1256574 A1	1-12
A	WO 98/06433 A1 (YOSHITOMI PHARM. IND., LTD.) 1998.02.19 & AU 9737851 A & BR 9711154 A & CN 1233188 A & EP 956865 A1 & NZ 513800 A & NO 9900622 A & KR 2000029918 A & BG 107195 A & US 2002/032148 A1 & US 2003/134775 A1 & US 6218410 B1	1-12

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.11.03

国際調査報告の発送日

18.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 13, 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 13, 14 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。